

ANNÉE 1967

N°

1

THÈSES

PRÉSENTÉES

A L'UNIVERSITÉ DE CLERMONT FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

POUR

LE DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'État)

présentées et soutenues publiquement au mois de mars 1967.

PAR

Jacques COUQUELET

Pharmacien

Ancien Interne des Hôpitaux de Clermont

Licencié ès sciences

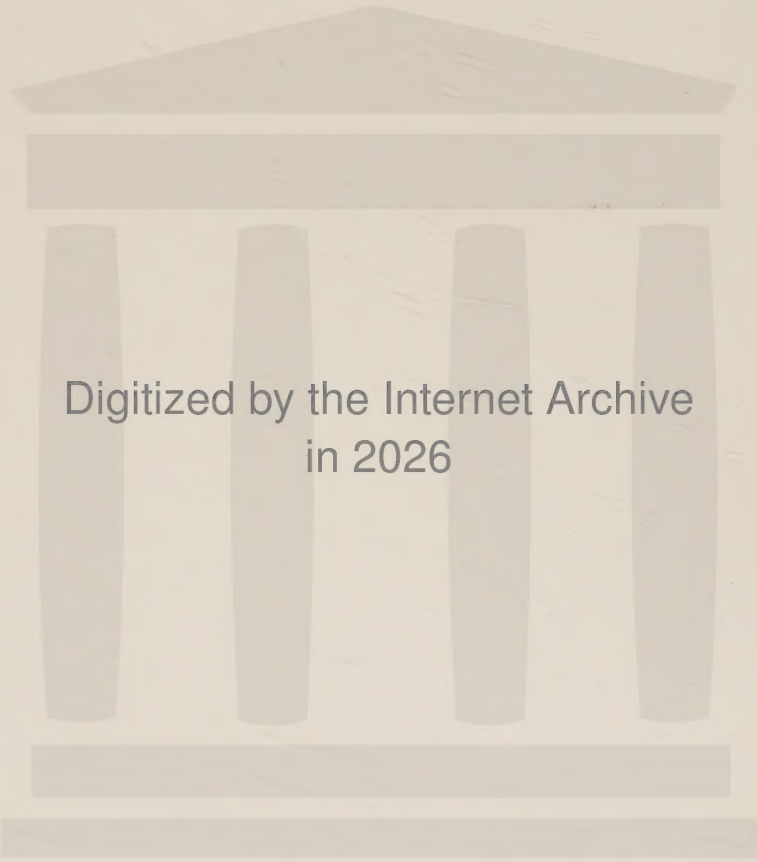
né le 20 août 1939 à Jemeppe s/meuse (Belgique).

1^{re} THÈSE. — SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS DE QUELQUES
BUTANOLIDES ASSOCIÉS A DES CYCLES
 γ -PYRONIQUES.

2^e THÈSE. — LES PRINCIPES AMERS A FONCTION LAC-
TONE.

Président : M. TRONCHE, Professeur

Membres du jury : MM. MEYNIEL, Doyen
POURRAT, Professeur
BASTIDE, Professeur.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ANNÉE 1967

N°

THÈSES

PRÉSENTÉES

A L'UNIVERSITÉ DE CLERMONT FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

POUR

LE DOCTORAT EN PHARMACIE

(Diplôme d'État)

présentées et soutenues publiquement au mois de mars 1967.

PAR

Jacques COUQUELET

Pharmacien

Ancien Interne des Hôpitaux de Clermont

Licencié ès sciences

né le 20 août 1939 à Jemeppe s/meuse (Belgique).

1^{re} THÈSE. — SYNTHÈSE ET PROPRIÉTÉS DE QUELQUES
BUTANOLIDES ASSOCIÉS A DES CYCLES
 γ -PYRONIQUES.

2^e THÈSE. — LES PRINCIPES AMERS A FONCTION LAC-
TONE.

Président : M. TRONCHE, Professeur

Membres du jury : MM. MEYNIEL, Doyen
POURRAT, Professeur
BASTIDE, Professeur.

THÈSES

A L'UNIVERSITÉ DE CLERMONT
FACULTÉ MÉDICALE
ET DE PHARMACIE

PAR M. LE DOCTEUR EN MÉDECINE

ET EN PHARMACIE

DE M. LE DOCTEUR EN MÉDECINE



Université de Clermont

Faculté mixte de médecine et de pharmacie

Doyen: G. MEYNIEL
Assesseur: M. COULET

Directeur honoraire: M. MERLE.
Professeurs Honoraires: Mme BLANQUET, MM. BUREAU, FOURNIER, GAUTHIER et POMMÉ.

I. Professeurs titulaires:

MM. BARRIER	Clinique Chirurgicale A.
BASTIDE	Chimie biologique et Pharmacodynamie.
BAUDON	Clinique Obstétricale.
BERGERON	Pathologie Médicale.
COULET	Botanique et Microbiologie.
CUVELIER	Hydrologie et Climatologie.
DASTUGUE	Biochimie Médicale.
DAUPHIN	Chimie Pharmaceutique et Toxicologie.
DELAGE	Anatomie Pathologique.
FEBVRE	Pharmacie Galénique.
GRAS	Thérapeutique.
JACQUEMET	Technique Chirurgicale.
JALLUT	Sémiologie Médicale.
LATAIX	Pathologie Chirurgicale.
MEYNIEL	Biophysique Médicale.
MOLINA	Clinique Pneumo-phthisiologique.
PETIT	Médecine Légale et Médecine Sociale.
POROT	Clinique Neurologique et Psychiatrique.
POURRAT	Matière Médicale.
ROUHER	Clinique Ophtalmologique.
TERRASSE	Clinique Médicale B.
THIEBLOT	Physiologie.
THOMAS	Oto-Rhino-Laryngologie.
TRONCHE	Pharmacie Chimique.
TURCHINI	Histologie et Embryologie.
VAURS	Bactériologie et Hygiène.
WILLEMIN-CLOG	Clinique Médicale Infantile.

II. Professeur titulaire à titre personnel:

M. VIALLET	Électro-Radiologie.
------------------	---------------------

III. Professeurs sans Chaire

MM. ALFIERI	Biophysique Médicale.
BERGER	Chimie Analytique.
CLUZEL	Bactériologie.
DUCHENE-MARULLAZ	Physiologie.
GERMAIN	Clinique Chirurgicale B.

V. Maîtres de Conférences Agrégés :

M. BOSSY	Anatomie.
Mlle CHATONIER	Chimie Minérale et Minéralogie.
Mme GAILLARD	Physique Pharmaceutique.
M. MENUT	Pédiatrie et Puériculture.
Mme MOINADE	Médecine Générale et Thérapeutique.
M. PIGNIDE.....	Médecine Générale.
Mme POURRAT.....	Botanique.
M. VENRIES DE LAGUILLAUMIE ...	Anatomie Pathologique.

V. Agrégés :

MM. CHAMPEIX	Médecine Légale et Médecine du Travail.
FOURRIER	Orthopédie.
HOUDARD	Chirurgie Générale.
JANNY	Neuro-Chirurgie.
MERCIER	Chirurgie Générale.
Mlle RAMPON	Médecine Générale
MM. RENARD	Pneumo-Phtisiologie.
TOURNILHAC	Neurologie et Psychiatrie.

Attaché principal : M. BERTHON

Bibliothécaire Universitaire : M. ARCHIMBAUD

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entend leur donner, ni approbation ni improbation (délibération en date du 6 juin 1956).

*A ma femme
avec ma plus tendre affection*

*A mon père et à ma mère
en témoignage de ma profonde gratitude*

A ma famille

A mon maître de stage

A mes amis

je dédie cette thèse

A notre maître et président de jury

Monsieur le Professeur Pierre TRONCHE

*Professeur de Pharmacie Chimique
Diplômé d'E.S. d'Ophtalmologie
Chevalier des Palmes Académiques*

Ayant admiré durant nos études la clarté de son enseignement, nous avons apprécié l'accueil amical qu'il nous réserva dès notre entrée dans son laboratoire; son vif esprit scientifique joint à de hautes qualités humaines en firent un guide incomparable dans l'élaboration de ce travail. Il nous est agréable de lui témoigner ici notre profonde reconnaissance ainsi que notre sincère attachement.

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur MEYNIEL

*Doyen de la Faculté
Professeur de Biophysique médicale
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre T.O.E.
Officier des Palmes académiques*

*Avec l'assurance de notre profonde gratitude pour
l'honneur qu'il nous fait en voulant bien siéger au
jury de notre thèse et pour l'intérêt qu'il a toujours
porté à notre carrière.*

Monsieur le Professeur POURRAT

*Professeur de Matière médicale
Chevalier des Palmes académiques*

*Il fut l'inspirateur de notre deuxième sujet de
thèse; nous lui exprimons ici notre reconnaissance.*

Monsieur le Professeur BASTIDE

*Professeur de Chimie biologique
et de Pharmacodynamie
Pharmacien des Hôpitaux*

*En témoignage de notre gratitude pour l'intérêt
qu'il porta à notre travail.*

A Madame le Professeur BLANQUET

*Professeur honoraire de Physique
Officier de la Légion d'Honneur
Commandeur des Palmes académiques*

qui a su éveiller en nous le goût de la recherche.

A Monsieur le Professeur COULET

*Assesseur de Monsieur le Doyen
Professeur de Botanique et de Microbiologie
Biologiste des Hôpitaux
Chevalier des Palmes académiques*

*dont la sympathie et la cordialité ont rendu
agréable notre séjour à l'Internat.*

A Monsieur Charles DORIER

*Docteur ès sciences
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier des Palmes académiques
Chargé de cours en Toxicologie et Bromatologie*

*que nous remercions pour l'intérêt qu'il porte
à nos recherches.*

A tous nos Maîtres

Hommage de profonde reconnaissance.

A Messieurs Jean et René CHIBRET

*Avec nos sincères remerciements pour leur grande
bienveillance.*

**Synthèse et propriétés
de quelques butanolides
associés à des cycles
 γ - pyroniques.**

Introduction.

Il existe une discordance entre l'importance accordée par les traités classiques à la chimie de la fonction lactone et l'intérêt pharmacologique et biologique des substances qui possèdent cette fonction. Il faut aussi préciser que beaucoup de lactones connues appartiennent à la Chimie Végétale, comme si la nature se complaisait à fabriquer des anneaux lactoniques, le plus souvent dans des dimensions courantes, avec 5 ou 6 maillons, mais aussi parfois dans des dimensions exceptionnelles, comme il arrive pour les macrolides. La présence d'une fonction lactone est en relation avec l'activité de plusieurs médicaments importants ou de substances non médicamenteuses mais d'intérêt biologique considérable; de plus, dans ces composés, l'activité diminue ou disparaît par ouverture du cycle lactonique; ainsi en est-il des hétérosides cardiotoniques, des anthelminthiques naturels, d'antibiotiques tels que la patuline, de substances cancérogènes étudiées récemment.

La synthèse des lactones a fait l'objet de maints travaux et de nombreux mémoires, mais il ne semble pas, jusqu'à ces dernières années, que cette synthèse ait été guidée par des considérations pharmacodynamiques. Il existe donc un champ considérable d'investigations possibles hors des sentiers battus : séduits par cette perspective, nous avons tenté d'apporter une contribution à l'étude des γ -lactones ou butanolides. Après une revue bibliographique où sont envisagés successivement les propriétés pharmacologiques des butanolides, les procédés d'accès à ces composés et leurs principales propriétés chimiques, nous exposons nos travaux personnels. Ceux-ci comportent une étude chimique, la principale, où nous décrivons la synthèse de composés comportant un cycle γ -lactonique associé à un cycle γ -pyronique. La dernière partie, assez limitée, de notre ouvrage est consacrée à des recherches pharmacodynamiques et biologiques sur les composés préparés.

Recherches bibliographiques.

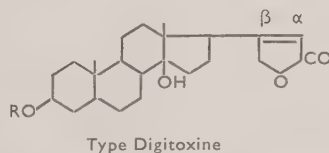
Les activités pharmacodynamiques des composés renfermant le cycle γ -lactonique.

Dresser un inventaire complet des composés à cycle γ -lactonique utilisés en thérapeutique ou susceptibles de l'être serait une entreprise difficile. Nous préférons énumérer les principales familles pharmacodynamiques en y plaçant les substances les plus connues. C'est qu'en effet, la présence de cycles lactoniques dans les molécules naturelles ou de synthèse va souvent de pair avec une activité pharmacodynamique marquée et par contre-coup, une toxicité élevée (55). Il en est ainsi, par exemple, des glucosides digitaliques qui serviront d'introduction à notre étude. Celle-ci sera d'ailleurs limitée dans la mesure du possible aux composés à cycle butanolide ou buténolide, les autres cycles lactoniques étant en principe écartés.

1. Action cardiotonique.

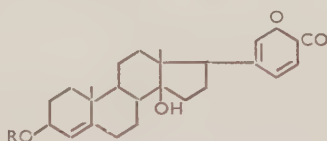
Elle mérite de figurer au premier rang car elle a d'importantes applications en thérapeutique. Les hétérosides cardiotoniques dont la propriété principale est de modifier le rythme et l'amplitude des contractions cardiaques sont constitués d'une fraction osidique reliée à une génine formée elle-même d'un support à type de stéroïde associé en position 17 β à un cycle lactonique insaturé à 5 ou 6 chaînons.

Suivant la configuration du cycle lactonique, on peut distinguer les génines de type digitoxine et les génines de type Scillarène A.



Au type digitoxine appartiennent les génines des hétérosides de la Digitale pourpre et de la Digitale laineuse (Scrofulariacées), des Strophan-

tus (Apocynacées), du Muguet (Liliacées), de l'Adonis (Renonculacées), du Laurier rose, du Thévétia nerüfolia. Le cycle buténolide serait, sur le plan analytique, responsable de la réaction de LEGAL au nitroprussiate. C'est encore à ce type que se rattachent des glycosides cardiotoniques de découverte récente, tels le Gomphoside de Gomphocarpus fruticosus ou le Graciloside du Strophantus gracilis (48).

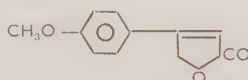


Type Scillarène A.

Au type scillarène A appartiennent divers hétérosides de Liliacées tels ceux de la Scille, de l'Hellébore, des BOWIEIA.

Inspirées des modèles naturels, des structures plus simples ont été préparées (76) conservant intacte la partie lactonique de la molécule dont on sait qu'elle est nécessaire à l'activité cardiotonique, et associant un substituant en β à l'image des aglycones d'hétérosides.

SCHMIDT (81) a préparé une série de composés intéressants répondant aux mêmes préoccupations. Parmi ceux-ci, l'« Eudilat » a été choisi pour être introduit en thérapeutique en raison de ses propriétés vasodilatatrices.



Eudilat.

Cette substance exerce une activité cardiotonique qui se manifeste aussi bien *in vitro* sur l'oreillette de cobaye isolée (le taux d'activité est égal à 20 % de celui de l'ouabaïne) qu'*in vivo* par la méthode cardiomyographique de LOUBATIÈRES. Elle exerce en outre une action vasodilatatrice importante.

On peut rapprocher de l'action sur le cœur les effets exercés par certains composés naturels pour la plupart δ -lactoniques sur la paroi vasculaire et sur la crase sanguine. Ainsi l'Esculétol et son glucoside l'esculoside possède à un degré remarquable une action vitaminique P : il diminue la perméabilité des vaisseaux capillaires et augmente la résistance de leurs parois. Il en est de même de son isomère, le Daphnoside et d'un dérivé méthoxylé, le fraxoside. Il faut noter d'un autre côté les propriétés anti-coagulantes de la Coumarine et de ses dérivés.

2. Activité antihelminthique.

La santonine, découverte en 1830 et dont les propriétés vermifuges, particulièrement contre les ascarides, sont connues et utilisées depuis longtemps possède un cycle γ -lactonique. L'ouverture de ce cycle fait disparaître les propriétés antihelminthiques en même temps d'ailleurs que l'action toxique sur le cœur.

L'hélénine ou alantolactone retirée des racines d'*Inula Hélenium* possède une action antihelminthique supérieure à celle de la Santonine alors que sa toxicité serait moindre (72).

Quant à la coumarine, δ -lactone de l'acide orthoxycinnamique ou acide coumarique, si elle se trouve à l'origine de dérivés synthétiques anticoagulants, elle a servi à ITO (52) à la préparation de composés antihelminthiques.

3. Action sur le système nerveux central.

Les études faites au cours de ces dernières années ont surtout porté sur les effets hypnogènes de la γ -butyrolactone. L'injection de ce produit chez l'animal entraîne un abaissement de la vigilance allant jusqu'à l'abolition des réflexes de posture et l'apparition du sommeil (9). Chez l'homme, l'effet hypnogène dure de 30 mn à 2 h, le sommeil diffère à la fois du sommeil physiologique et du sommeil induit par les barbituriques (8).

On peut rattacher à ce chapitre l'action analgésique manifestée par certaines lactones, telle la lactone polycyclique extraite d'*Helenum amarum* (Composées) brevetée récemment pour ses propriétés thérapeutiques et notamment ses propriétés analgésiques par voie orale (91).

4. Effets antibactérien et antiviral.

La β -propiolactone est connue pour ses effets antibactériens. Ceux-ci ont même été mis à profit dans l'emploi de ce produit comme agent conservateur dans les solutés pharmaceutiques pour l'usage externe. Mais la β -propiolactone posséderait aussi une activité virulicide contre les agents infectieux de la variole, de la fièvre jaune, de la psittacose (23).

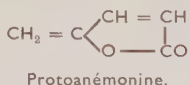
La substance la plus intéressante de ce point de vue est certainement la patuline. Cet Antibiotique, découvert dès 1942 et retrouvé plus tard par divers chercheurs, désigné de ce fait sous des noms divers : expansine,

clavacine, mycoïne, n'est jamais sorti du stade expérimental; son action irritante et ses effets nécrotiques sur les tissus le firent condamner malgré son spectre d'activité extrêmement large (85). C'est ainsi que la croissance de *Streptococcus pyogenes* et de *Pseudomonas aeruginosa* est inhibée au 1/40 000, celle d'*Escherichia Coli* au 1/80 000, celle de *Staphylococcus aureus* au 1/160 000. De nombreux autres germes Gram + et Gram — voient leur développement empêché par des dilutions de patuline variant de 1/30 000 à 1/80 000. La patuline exerce aussi une forte activité antifongique sur les parasites de l'homme, des animaux et des plantes. Les espèces les plus sensibles sont : *Trychophyton*, *Microsporon*, *Achorion*, *Epidermophyton*, *Monilia*, *Saccharomyces*, *Ustilago*.

Nous reviendrons dans notre travail sur la structure de la patuline, car elle a directement inspiré nos recherches. Nous reviendrons aussi un peu plus loin sur ses propriétés antitumorales qui ont suscité beaucoup d'intérêt.

Des γ -lactones α -aminées et substituées en γ par des groupements méthyl ou pentyl ont montré une puissante activité antibactérienne (34).

TAUB (88) estime que les γ -lactones saturées n'offrent pas de propriétés pharmacodynamiques intéressantes; si l'on introduit une double liaison dans le cycle lactonique, l'activité physiologique est augmentée de façon importante : l'auteur cite l'exemple de composés naturels et de leurs analogues synthétiques : patuline, acide parasorbique, acide pénicillique. Cette position paraît aussi se justifier pour la protoanémone ou anhydro- α -angélicolactone,

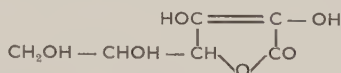


qui serait à la fois microbicide (6) et tuberculostatique (30).

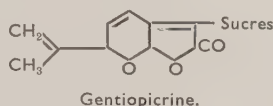
5. Activités diverses.

Nous avons passé en revue quelques-unes des propriétés pharmacodynamiques les plus remarquables des lactones, mais il en existe bien d'autres, dont certaines gagneraient à être précisées par des travaux modernes. L'anémone, sorte de dimère de la protoanémone qui existe dans diverses Renonculacées et dans diverses anémones, possède des propriétés rubéfiantes, anticatarrhales et sédatives de la toux; c'est aussi un analgésique utéro-ovarien. L'hélénine, déjà citée comme antihelminthique est aussi un expectorant.

A côté de l'action vitaminique P évoquée plus haut, il faut placer la vitamine C ou acide ascorbique, lactone de l'acide pentahydroxy-2,3,4,5,6 hexène-2 oïque-1 :



Le goût amer présenté par certaines lactones d'origine végétale est susceptible d'applications médicinales : ainsi en est-il de l'action apéritive des glycosides de la gentiane qui excitent les fonctions digestives.



6. Action sur les végétaux.

Certaines lactones jouent un rôle notable en physiologie végétale (74) notamment sur la germination et la croissance.

L'ombelliférone et certaines autres lactones possèdent une action accélétratrice sur l'activité auxine-oxydasique. Nous avons nous-mêmes établi un parallélisme qui s'est révélé rigoureux entre l'action de quelques lactones sur la perméabilité de la cellule végétale et leurs effets observés chez l'animal (1).

7. Effets toxiques.

Ils sont fréquents et nombreux, se manifestant par voie orale, parentérale, ou même localement, en simple application cutanée. Parfois même, comme dans le cas de la Patuline ils ont obligé à renoncer à l'emploi de cet antibiotique. Ces effets toxiques sont dus, pour une grande part, à l'interférence entre la fonction lactone et les groupements sulfhydrylés, fréquents dans des enzymes d'importance vitale.

Nous avons nous-mêmes entrepris quelques expériences (3, 4) avec la patuline et divers produits de synthèse décrits dans cet ouvrage. Nous avons montré que ces substances diminuaient la respiration cellulaire mesurée par la méthode de Warburg, et diminuaient le taux des groupements sulfhydrylés dans le foie de rat. Nous avons aussi montré que ces

mêmes substances, ainsi que la butyrolactone, l' α -bromo butyrolactone, l' α -angélicallactone inhibaient plus ou moins l'activité enzymatique de l'uréase (2).

8. Effets cancérigènes.

Ils sont bien connus et ont fait l'objet de travaux récents et très approfondis de la part de DICKENS et de ses collaborateurs en Angleterre (25, 26). L'activité carcinogénique des lactones serait en relation avec la configuration structurale de ces dernières et avec leur aptitude à se combiner aux groupements sulfhydrylés. Pour Van DUREN (92) les lactones cancérigènes ont, à quelques exceptions près une plus grande réactivité vis-à-vis de certains agents tels que les thiosulfates, les azides, l'iode. Les γ -lactones non cancérigènes ne réagissant pas avec les thio-sulfates et ne sont pas hydrolysées dans les conditions fixées par l'auteur.

D'une façon générale, il y aurait pour VAN DUREN une relation entre le pouvoir cancérigène des lactones et d'une part leur solubilité dans l'eau, d'autre part leur comportement vis-à-vis des sites du DNA ainsi les distances interatomiques entre groupements fonctionnels dans leurs molécules.

La β -propiolactone très sensible à l'hydrolyse est hautement cancérigène, tandis que la γ -butyrolactone, moins facilement hydrolysable, n'est pas cancérigène.

Au cours de ces toutes dernières années, une découverte importante sur le plan de la carcinogénèse chimique, celle de l'aflatoxine, est venue enrichir considérablement le dossier des lactones cancérigènes (28, 62, 90, 77). Cette substance toxique, hautement cancérigène, est sécrétée par une moisissure banale et très répandue, l'*Aspergillus flavus*. Ce champignon parasite en particulier les tourteaux d'arachide et la découverte de l'aflatoxine a permis de trouver une origine possible au cancer hépatique primitif si fréquent dans certaines populations africaines; on sait par ailleurs d'une manière beaucoup plus sûre, que l'aflatoxine est responsable d'une maladie qui a atteint les élevages de volailles nourris aux tourteaux d'arachide, maladie dénommée par les Anglais en 1960 « turkey X disease » car elle avait causé la mort de plus de 100 000 dindons. Tous les animaux décédés présentaient des lésions de nécrose hépatique.

Or l'aflatoxine, composée en réalité de plusieurs substances très voisines, appartient à la famille des lactones, et plus précisément des furocoumarines, produits doués par ailleurs de nombreuses activités pharmacologiques (84).

9. Mécanisme d'action.

Ce mécanisme a surtout été étudié dans le cadre de la toxicité des lactones : c'est une action de type thioloпрive. Réciproquement, les substances à groupements thiols font disparaître l'activité physiologique des lactones. C'est ainsi que la propiolatone (29) et les lactones insaturées (27, 47) réagissent facilement avec la cystéine en perdant leurs propriétés pharmacodynamiques; on a même pu isoler un thioéther cristallisé au cours de la réaction (29).

La butyrolactone réagirait avec le coenzyme A et formerait un thio-ester (24); la patuline voit disparaître son activité antibactérienne (39, 78) et ses propriétés cytotoxiques (39) au contact de composés sulfhydrylés. Une telle réaction étudiée par CAVALLITO et HASKELL (20) serait polyphasique, le premier temps représentant l'addition du groupement thiol sur la double liaison des lactones insaturées.

Cependant, d'autres mécanismes d'action ont été évoqués à propos des lactones : ainsi, la butyrolactone et l'angélicallactone diminueraient la toxicité de la digitoxine par un phénomène d'inhibition compétitive (22).

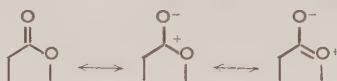
Récemment, FISHBEIN (36) a mis en évidence dans le sang humain et les microsomes de foie de rat une γ -lactonase, enzyme qui catalyse à la fois la formation et l'hydrolyse des composés γ -lactoniques. Cet auteur a même isolé et purifié l'enzyme et en a recherché les effecteurs et les inhibiteurs. Ces recherches ont été entreprises pour essayer d'élucider l'action anesthésique de la γ -butyrolactone.

II

Voies d'accès aux olides 1-4.

Les olides à 5 maillons ou olides 1-4 (ou γ -lactones), sont ceux qui prennent naissance le plus facilement.

D'après FIESER (35), ce phénomène est lié au fait que l'anneau γ -lactonique est pratiquement plan et stabilisé par résonance :



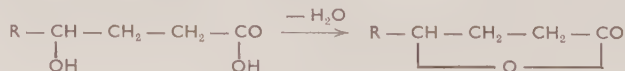
Les voies d'accès aux olides-1,4 sont, à l'heure actuelle, nombreuses et variées. Nous nous bornerons ici à rappeler les principales méthodes de préparation de ces composés, en nous efforçant de les classer de manière aussi logique que possible.

A. Méthodes de lactonisation par élimination d'une petite molécule.

Ce sont les méthodes les plus classiques; les matières premières utilisées sont très proches, par leur structure, des olides et les réactions se déroulent facilement, par simple élimination d'une molécule d'eau, d'hydracide ou d'alcool.

1° Lactonisation des acides γ -hydroxylés.

Les acides-alcools 1-4 donnent, par déshydratation des γ -lactones avec la plus grande facilité :



La réaction a lieu, très souvent, dès la température ordinaire, surtout dans la série aliphatique; elle augmente avec la température et est généralement complète par distillation sèche de l'hydroxyacide.

Elle a lieu également en solution aqueuse et sa vitesse augmente avec la concentration en ions H^+ . Mais elle n'est jamais tout à fait complète

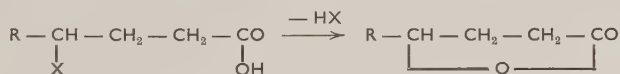
dans ces conditions; on arrive à un équilibre fortement orienté du côté de l'olide.

De plus, la vitesse de lactonisation et la quantité de lactone correspondant à l'équilibre augmentent sous l'influence de la substitution de la chaîne carbonée, en positions α et γ .

*A cette réaction de déshydratation intramoléculaire des acides γ -alcools, nous rattacherons la réaction de lactonisation des esters γ -hydroxylés qui, sous l'influence des acides forts, se lactonisent par perte d'une molécule d'alcool. C'est à cette méthode que nous faisons appel dans la préparation de nos butanolides.

2° Lactonisation des acides γ -halogénés.

Les acides γ -halogénés sont transformés très facilement en olides 1-4 : il y a perte d'une molécule d'hydracide par réaction intramoléculaire; il ne se forme pas d'acide-alcool intermédiaire :

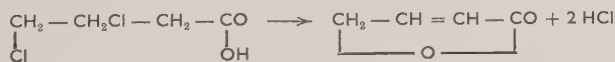


Cette méthode est particulièrement avantageuse pour préparer les olides aromatiques.

Elle consiste à chauffer l'acide halogéné, soit par voie sèche, soit en présence d'eau ou d'une solution de carbonate alcalin ou encore d'éthylate de sodium.

Remarque :

Si l'on part d'un acide β - γ dihalogéné, il se forme un olide α - β insaturé; ainsi l'acide dichloro-3,4-butyrique conduit au Butène-2-Olide 1-4 :

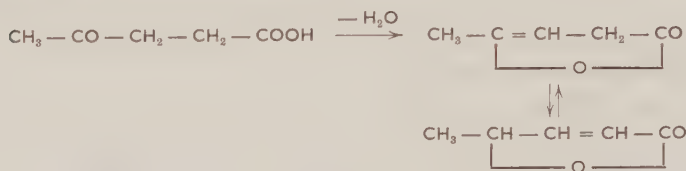


3° Lactonisation d'acides γ -cétoniques.

Cette méthode est applicable à la préparation des Buténolides substitués.

Par distillation prolongée des acides γ -cétoniques, il se forme un olide β - γ insaturé qui, sous l'action de la chaleur, peut s'isomériser en partie en olide α - β insaturé.

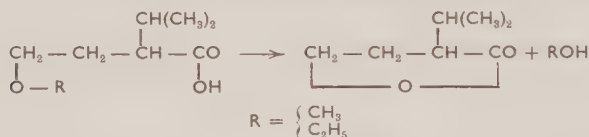
C'est ainsi que l'acide lévulique est transformé à la distillation en un mélange des lactones angéliques α et β :



4° Lactonisation d'éthers de γ -hydroxyacides.

Cette méthode assez récente a été décrite par BOGATSKIS et GORJH-CHUK (15) à propos des acides γ -éthoxy- α -isopropyl-butyrique et γ -méthoxy- α -isopropyl-butyrique.

La décomposition thermique de ces acides sur alumine à 300° conduit aux γ -lactones correspondantes avec des rendements élevés :

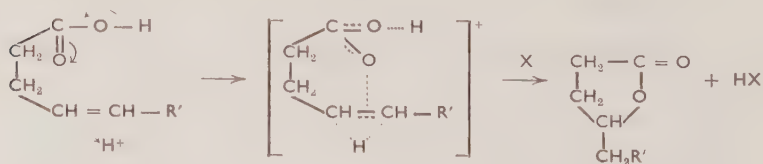


B. Formation de lactones par isomérisation : cyclisation des acides éthyléniques.

La cyclisation des acides oléfiniques sous l'influence d'acides forts, conduit dans la plupart des cas à des olides 1-4.

La réaction peut se dérouler quelles que soient les positions relatives de la double liaison et du groupement carboxyle, pourvu toutefois que cette double liaison soit libre de migrer pour donner l'acide γ -éthylénique correspondant.

Selon ANSELL et PALMER (5), le mécanisme de cette cyclisation serait le suivant :



X = Cl⁻, H₂O, etc.

D'après ces mêmes auteurs, la formation de lactones s'accompagne presque toujours de la formation de cétones cycliques insaturées.

Les proportions relatives de lactones et de cétones formées dépendent à la fois de la température et de l'agent de cyclisation.

Les donneurs de protons énergiques, tels l'acide sulfurique, l'acide *p*-toluène-sulfonique, les acides formique, oxalique, trifluoroacétique et les hydracides, attaquent la liaison éthylénique de préférence au carbonyle et conduisent principalement aux lactones.

Remarque :

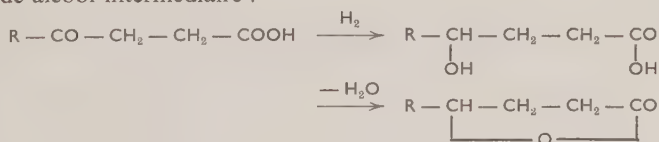
La lactonisation d'acides oléfiniques convenablement choisis peut être induite par des agents électrophiles autres que les protons. Ainsi les halogènes peuvent conduire à des halogéno-lactones (11) et les peracides à des hydroxy-lactones (12).

La formation des halogéno-lactones peut se produire dans des conditions assez douces; elle a été utilisée pour déterminer les positions des liaisons éthyléniques par rapport aux groupements carboxyles, en particulier en série triterpénique (83).

C. Procédés mettant en jeu une réduction :

1° Réduction des acides ou Esters γ -cétoniques.

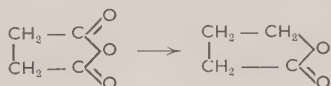
La réduction porte sur la fonction cétone; il suffit ensuite de passer en milieu acide et de chauffer pendant un court moment pour lactoniser l'acide-alcool intermédiaire :



La réduction peut se faire par voie catalytique, ou au moyen de l'amalgame de sodium ou du sodium en présence d'alcool absolu.

2° Réduction des anhydrides ou Diesters de diacides 1-4.

Donnons comme exemple de ce procédé la préparation de la γ -Butyrolactone (ou Butanolide 1-4) à partir de l'anhydride succinique :



Les agents de réduction sont les mêmes que ceux déjà signalés; toutefois on utilise le sodium et l'alcool de préférence à l'amalgame de sodium avec lequel les rendements en olide sont très faibles.

Cette méthode de préparation des olides 1-4 est importante. Cependant la réduction d'un anhydride ou d'un diester dissymétrique soulève le problème des isomères où semblent intervenir à la fois l'agent hydrogénéant et la nature des substituants.

D. Méthodes d'oxydation : création du carbonyle :

1° Oxydation des Diols 1-4.

Il y a oxydation de l'une des fonctions alcool et déshydratation intramoléculaire.

Ce procédé a été signalé par quelques auteurs; ainsi OKA (67) a obtenu la γ -butyrolactone par déshydrogénation du butanediol 1-4 en phase vapeur sur un catalyseur composé de 20 % de cuivre et de 80 % d'oxyde de zinc.

Le rendement signalé par cet auteur est de 95 % :



STENBERG et PERKINS (86), étudiant l'oxydation de différents Diols 1-4 en γ -lactones envisagent la formation d'un hémiacétal intermédiaire.

2° Oxydation du tétrahydrofuranne.

Cette méthode a été utilisée pour la préparation du Butanolide 1-4 : ici le carbonyle lactonique est créé aux dépens d'un CH_2 en α de l'atome d'oxygène de l'hétérocycle :

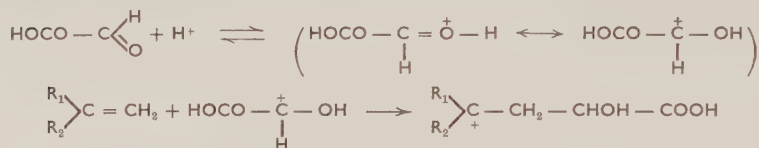


BERKOWITZ (10) utilise comme agent oxydant le tétraoxyde de ruthénium en solution dans le tétrachlorure de carbone, tandis que MAGGIOLO (60) utilise l'ozone dilué dans l'oxygène.

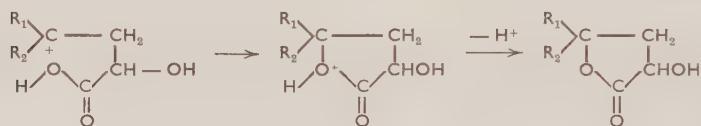
La condensation est effectuée en milieu fortement acide (solutions étherées d'acide sulfurique concentré ou acide perchlorique à 60 %).

Le mécanisme de la réaction serait le suivant :

— dans une première étape, il y a protonation de la fonction aldéhyde de l'acide glyoxylique, puis addition de la forme protonée sur la double liaison oléfinique :



— la deuxième étape consiste en une lactonisation sur le carbone portant la charge positive, pour donner après hydrolyse une α -hydroxy- γ -lactone :



III

Propriétés chimiques des γ -lactones.

Les propriétés chimiques des olides résultent essentiellement de leur nature cyclique.

Sous l'influence de réactifs divers, il peut se produire une ouverture du cycle lactonique, donnant naissance à des dérivés polyfonctionnels variés.

Quelques réactifs toutefois n'affectent pas le cycle.

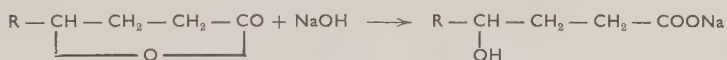
Nous rappellerons ici les principales réactions des olides 1-4.

A. Réactions provoquant l'ouverture de l'anneau lactonique.

1° Hydrolyse :

Par ébullition dans l'eau, les olides 1-4 sont hydrolysés partiellement en γ -hydroxyacides, l'équilibre étant en faveur de l'olide.

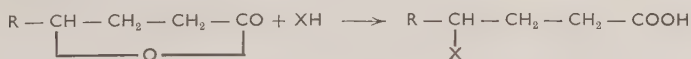
Par contre, si l'on opère en présence d'une base, l'équilibre est déplacé et l'on obtient quantitativement le sel alcalin de l'hydroxyacide :



Cela explique l'instabilité des lactones en solution alcaline.

2° Action des hydracides :

Traitées par les hydracides, les γ -lactones sont transformées en acides γ -halogénés, suivant la réaction :



3° Ammonolyse :

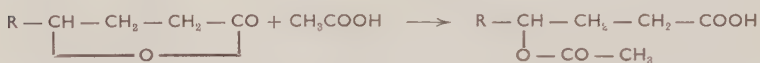
L'action de l'ammoniac conduit aux amides- γ -alcools :



La méthode proposée par GATZI et REICHSTEIN (38) consiste à faire barboter de l'ammoniac dans une solution méthanolique de lactone, puis à abandonner le tout à une lente évaporation.

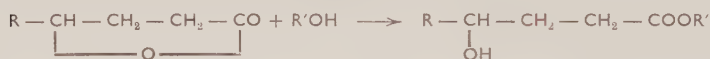
4° Acétolyse :

GLATTFELD (42) et GRESHAM (43) ont obtenu des acides γ -acétylés en traitant divers olides par l'acide acétique en milieu sulfurique :



5° Alcoolyse :

En présence de catalyseurs acides, les olides 1-4 sont transformés par action des alcools en γ -hydroxyesters :



Ainsi la γ -butyrolactone, chauffée en solution alcoolique, en présence d'acide sulfurique, conduit à l'hydroxy-4 butyrate d'éthyle.

Il faut cependant noter le comportement particulier d'un composé tel que le buténolide vis-à-vis de l'alcoolyse.

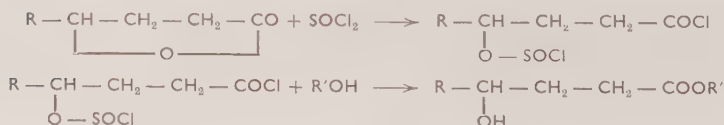
DUCHER (32) a montré en effet que l'ouverture par alcoolyse du cycle buténolide conduisait non pas aux dérivés de l'hydroxy-4 butène-2 oïque attendus, mais à ceux de l'oxo-4 butanoïque, son isomère :



6° Action des réactifs d'halogénéation :

Sous l'action de tels réactifs, les lactones conduisent à des halogénures d'acides halogénés susceptibles de réagir secondairement avec les alcools pour donner des γ -hydroxyesters.

— ainsi avec le chlorure de thionyle, on a le schéma :

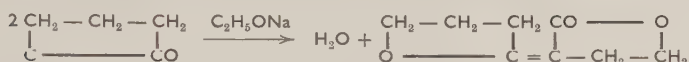


B. Réactions ne produisant pas l'ouverture du cycle olidique.

Ces réactions sont moins nombreuses que les précédentes. Nous en citons quatre :

1° Duplication :

Sous l'action de l'éthylate de sodium, deux molécules d'olide peuvent se condenser; ainsi, avec la γ -butyrolactone :



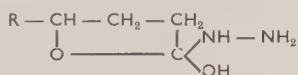
2° Condensation avec les aldéhydes :

Certains olides donnent des produits de condensation avec les aldéhydes et les cétones, sous l'influence de l'éthylate de sodium :



3° Action de l'hydrazine :

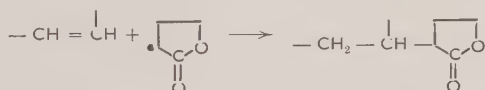
L'hydrazine, utilisée sous forme d'hydrate, peut se fixer sur le carbonyle olidique et donner naissance à des hydrazino-lactones, corps cristallisés utilisables pour la caractérisation et l'identification des olides. Selon BLAISE (13), ces hydrazino-lactones auraient la formule suivante :



4° Addition sur une double liaison alcénique :

Cette réaction particulière a été décrite récemment par NIHISHIN (66) à propos de la butyrolactone et constitue une élégante méthode de synthèse des α -alkyl- γ -butyrolactones.

En initiant la réaction par le peroxyde de tert-butyle, la γ -butyrolactone est susceptible de s'additionner sur la double liaison des oléfines en conduisant à des butyrolactones α -substituées, selon le schéma :



C. Stabilisation des Lactones.

Au cours du stockage, les lactones peuvent se dégrader avec apparition d'une coloration et élévation de leur acidité et de leur teneur en peroxyde.

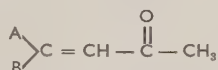
Pour pallier à ces inconvénients, des lactones beaucoup plus stables ont pu être préparées en y incorporant des phosphites triorganiques ou des mélanges de phosphites triorganiques et de phénols alkylés (17).

Recherches personnelles

Partie théorique.

A. Nos matières premières.

Nous avons utilisé comme matières premières des méthyl-cétones α - β éthyléniques de formule générale :



Suivant la nature des restes A et B, nous pouvons les classer en deux groupes :

a) Méthyl-cétones aliphatiques :

$\begin{cases} \text{A} = \text{H} \\ \text{B} = \text{H} \end{cases}$	Butène-3 one-2 (méthyl-vinyl-cétone)
$\begin{cases} \text{A} = \text{CH}_3 \\ \text{B} = \text{CH}_3 \end{cases}$	Méthyl-4 pentène-3 one-2 (oxyde de mésityle)
$\begin{cases} \text{A} = \text{H} \\ \text{B} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \end{cases}$	Méthyl-5 hexène-3 one-2 (isobutyli-dène-acétone)
$\begin{cases} \text{A} = \text{H} \\ \text{B} = \text{C}(\text{CH}_3)_3 \end{cases}$	Diméthyl-5,5 hexène-3 one-2 (Pivalacétone)
$\begin{cases} \text{A} = \text{H} \\ \text{B} = \text{OCH}_3 \end{cases}$	Méthoxy-4 butène-3 one-2

b) Méthyl-cétones à substituant aromatique :

$\begin{cases} \text{A} = \text{H} \\ \text{B} = \text{C}_6\text{H}_5 \end{cases}$	Phényl-4 butène-3 one-2 (benzalacétone)
$\begin{cases} \text{A} = \text{H} \\ \text{B} = \text{C}_4\text{H}_3\text{O} \end{cases}$	(2'-furyl)-4 butène-3 one-2 (furfuralacétone)

Nous avons préparé la plupart de ces cétones par condensation de l'acétone avec différents aldéhydes (crotonisation).

Certaines, telles la méthyl-vinyl-cétone, l'oxyde de mésityle, nous ont été fournies dans le commerce.

B. Nos réactions.

1. Réactions de β -cétolisation-Crotonisation.

Nous avons fait appel à ces réactions pour obtenir la plupart de nos matières premières.

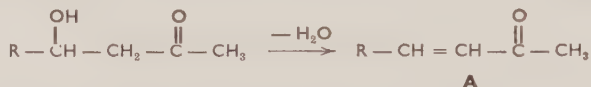
En toute rigueur, les réactions dites de « crotonisation » comportent deux stades :

a) une condensation entre deux composés carbonylés, en l'occurrence l'acétone et un aldéhyde, aboutissant à la formation d'un β -cétol intermédiaire :



Ce stade est appelé β -cétolisation.

b) une déshydratation intramoléculaire conduisant à une cétone α - β éthylénique A :



Suivant les conditions opératoires : nature et concentration de l'agent condensant, mode d'introduction de l'aldéhyde, température, durée de la réaction, on peut isoler ou non le cétol intermédiaire.

La réaction de β -cétolisation, que l'on désigne sous le vocable plus général de « β -hydroxycarbonylation », peut être catalysée soit par les acides, soit par les bases.

Nous avons choisi d'opérer en milieu alcalin. Ce mode de condensation a été particulièrement étudié par J. E. DUBOIS (31).

A côté de la condensation principale entre l'aldéhyde et la cétone, il peut se produire des condensations secondaires : aldolisation de l'aldéhyde, duplication de la cétone, condensation du cétol avec les composés carbonylés présents.

Enfin, la réaction étant réversible, le cétol mixte formé peut se décomposer.

Toutes ces réactions parasites tendent à diminuer notablement les rendements de l'opération.

Il convient d'observer certaines précautions dont les principales sont les suivantes :

- opérer en milieu convenablement dilué et en présence d'une quantité appropriée de catalyseur.
- employer un excès d'acétone pour éviter la polycondensation;
- régler la température en l'empêchant de s'élever de manière excessive (la réaction est exothermique);
- au cours du fractionnement, les produits doivent être chauffés le moins longtemps possible afin d'éviter la formation de composés à haut point d'ébullition; les cétones éthyléniques pourraient de plus se détériorer.

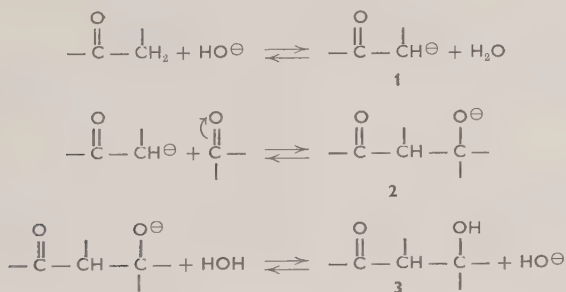
Mécanisme :

Le mécanisme de la réaction de β -hydroxycarbonylation en milieu alcalin peut être schématisé de la manière suivante, selon JULIA (54);

L'effet inductif du groupement carbonyle rend labiles les atomes d'hydrogène en α .

Si un ion basique, tel $\text{HO}^\ominus$ est présent dans le milieu, il agit comme accepteur de proton et convertit une molécule carbonylée initiale en son carbanion **1**.

Ce dernier, par un mécanisme d'addition nucléophile, réagit sur une autre molécule carbonylée en donnant l'ion alcoolate **2** qui, en tant que base forte, capte un proton et conduit à la molécule hydroxycarbonylée **3** :



On voit que l'agent basique $\text{HO}^\ominus$ a réellement agi comme un catalyseur.

La réaction de déshydratation interne (crotonisation) conduisant des cétols aux cétones α - β éthyléniques est une phase irréversible qui évolue de la façon suivante.

Les hydrogènes du groupement méthylène intermédiaire sont donc particulièrement mobiles et peuvent donner lieu à l'énolisation.

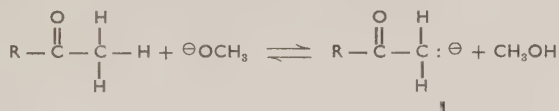
Les composés ainsi préparés, par suite de l'action du méthylate de sodium, se trouveront, dans une large proportion, sous forme d'énolates sodiques, peu solubles dans les solvants organiques, mais assez solubles dans l'eau, propriété qui sera exploitée dans la suite de nos réactions.

Cette énolisation peut être mise en évidence par la coloration rouge violacée qui apparaît lorsque l'on ajoute à ces produits une solution alcoolique de perchlorure de fer.

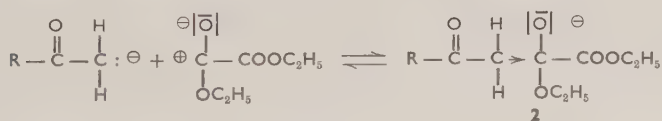
Mécanisme :

Selon HENECKA (51), le mécanisme de la réaction se déroulerait en trois stades :

— le premier stade consiste en un échange acide-base entre le composé à groupement méthylène actif (acide) et l'anion basique de l'agent de condensation; ce dernier capte un proton et il y a formation d'un carbanion **1**. Ainsi, dans le cas qui nous intéresse, nous pouvons écrire :

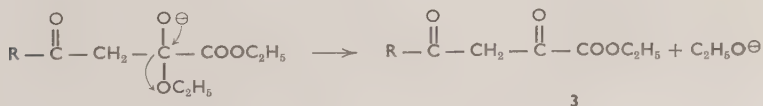


— dans le deuxième stade, le carbanion formé se comporte comme une base de Lewis et s'additionne au groupe carbonyle polarisé de l'ester, fonctionnant comme acide de Lewis :



C'est donc un stade de neutralisation.

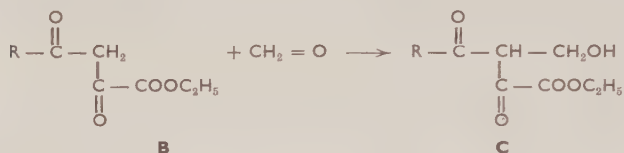
— Enfin, le dernier stade consiste en une élimination d'alcool ou plus exactement d'un ion alcoolate. En effet, dans le composé d'addition **2**, un atome portant une charge négative se trouve voisin d'un atome portant un substituant éliminable sous forme d'anion; celui-ci est alors éliminé par un processus de transfert d'électron :



3. Hydroxyméthylation et formation des Butanolides.

a) Hydroxyméthylation :

Cette réaction a pour but de fixer une molécule de formaldéhyde sur les esters pyruviques **B** préparés précédemment, de manière à créer une fonction alcool primaire supplémentaire en γ de la fonction ester :



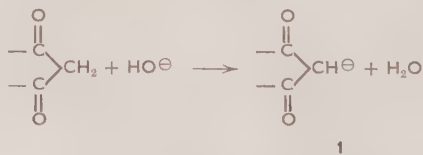
Nous avons choisi d'opérer en milieu alcalin.

Nous pensons en effet que la réaction, conduite en milieu acide, entraînerait, dans le cas des composés dont le reste R renferme une double liaison de type oléfine, une fixation supplémentaire de formaldéhyde sur cette double liaison. Une telle réaction est connue sous le nom de réaction de PRINS ou de KRIEWITZ-PRINS (56).

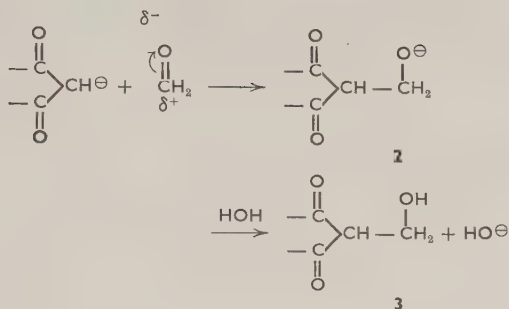
Au contraire, en milieu faiblement alcalin, la réaction est une addition du type aldolisation du formaldéhyde sur une molécule carbonylée. Elle est connue sous le nom de réaction de TOLLENS (57).

En raisonnant sur nos molécules β -dicétoniques **B**, nous pouvons proposer le mécanisme suivant :

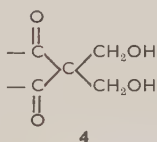
— les atomes d'hydrogène compris entre les deux groupements carbonylés sont particulièrement labiles : le composé β -dicétonique, dont nous n'écrirons ici que la partie réactive, est donc très facilement converti, en présence d'une base, en son carbanion **1** :



— Le formaldéhyde n'ayant pas d'atome d'hydrogène en α fonctionne exclusivement et de manière très effective comme accepteur de carbanion; la réaction d'addition s'effectue donc rapidement et conduit au dérivé hydroxyméthylé **3**, par l'intermédiaire d'un ion



Le composé obtenu **3** possède encore un hydrogène mobile. Le même processus pourrait donc se reproduire, une deuxième molécule de formaldéhyde venant se fixer à son tour pour conduire finalement à un β -diol du type **4**.



Lorsque l'on opère en milieu hétérogène, ce qui est le cas fréquemment, l'ester α , γ dicétonique qui se trouve, comme nous l'avons signalé, sous forme d'énolate sodique, a tendance à être soluble dans l'eau. La fixation d'une fonction alcool sur la molécule accroît encore son hydro-solubilité et le produit, dans sa quasi-totalité, passe progressivement de la couche organique dans la couche aqueuse.

Afin de tenter d'améliorer nos rendements, nous avons été amenés à essayer des solvants autres que l'eau. Ainsi la réaction peut être conduite avec succès au sein du diméthylformamide, à chaud, et en présence de trioxyméthylène comme générateur de formol.

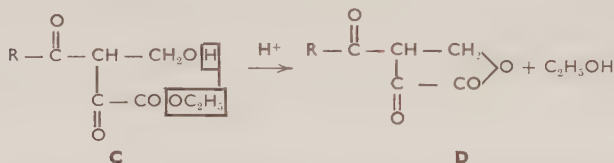
Malheureusement les rendements ne sont pas supérieurs à ceux obtenus en milieu aqueux.

Signalons enfin que la réaction de Tollens a pu être étendue à des aldéhydes différents du formol.

Ainsi TAUB (88) a signalé comme agents de condensation le chloral, des esters glyoxyliques et des dérivés du glyoxal.

b) Formation des Butanolides :

Les esters pyruviques γ -alcools C, obtenus lors de la réaction d'hydroxyméthylation, conduisent par passage en milieu acide fort aux α -céto-butanolides substitués correspondants D :



Il y a élimination d'une molécule d'alcool et fermeture de l'anneau γ -lactonique.

La réaction a lieu en milieu aqueux et à froid. Elle est généralement assez rapide, en raison de la grande facilité avec laquelle les olides 1-4 ou 1-5 peuvent se former.

Le butanolide précipite progressivement, et peut être isolé par la suite à l'état pur.

4. Cyclisation γ -pyronique.

Ici intervient la nature du reste R dont nous ne nous sommes pas préoccupés jusqu'ici, autrement dit la nature de la méthylcétone initiale.

Les techniques qui ont servi de point de départ à ces cyclisations ont été décrites par PUETZER (75) au sujet de la préparation du 3-hydroxyméthyl-5,6 dihydro- γ -pyrone acide-2-lactone-carboxylique (Isopatuline) et de ses homologues.

Dans tous les cas, on opère à chaud, et en présence d'acides dilués.

Les produits cyclisés cristallisent facilement.

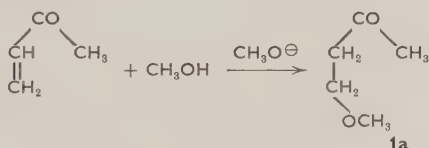
La cyclisation peut être mise en évidence par le fait que ces composés ne donnent plus de coloration avec le perchlorure de fer alcoolique, ce qui prouve la disparition de toute fonction énol dans la molécule.

Suivant les matières premières dont nous sommes partis, nous avons pu distinguer trois possibilités :

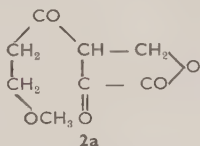
a) *Cas où la cyclisation se produit par élimination d'une petite molécule :*

Un exemple de ce cas nous est fourni par l'Isopatuline dont le cycle γ -pyronique se forme par élimination de méthanol.

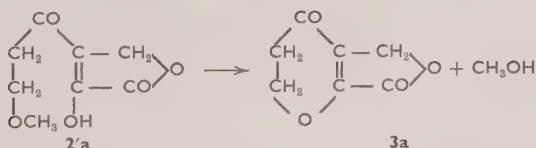
La matière première dont nous nous sommes servi au départ de la synthèse de ce produit est la méthyl-vinyl-cétone, sur laquelle nous avons fixé une molécule de méthanol par un processus de catalyse basique (méthylate de sodium) :



La méthyl-cétone intermédiaire obtenue **1a** est la méthoxy-1 butanone-2, à partir de laquelle nous avons préparé, par condensation de CLAISEN et hydroxyméthylation, le butanolide **2a** :



Ce composé, par ébullition en présence de dioxanne et d'acide sulfurique, réagit sous sa forme énolique **2'a** et perd une molécule de méthanol en se cyclisant :



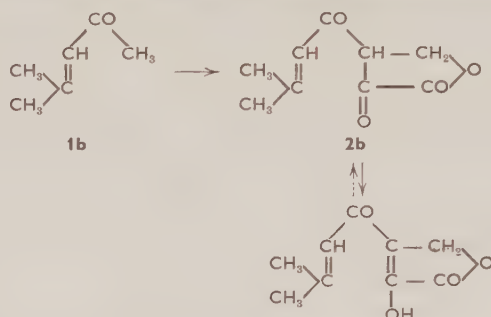
b) *Cas où la cyclisation se produit par remaniement moléculaire :*

Il s'agit ici d'une véritable isomérisation, sans perte d'élément.

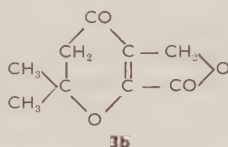
Nous avons rencontré ce genre de cyclisation en employant comme

matières premières de départ des méthyl-cétones aliphatiques α , β insaturées.

Ainsi l'oxyde de mésityle **1b** nous a conduit au butanolide suivant **2b**.



Ce corps se cyclise très facilement par simple chauffage en milieu hydro-alcoolique légèrement acide, donnant naissance à une nouvelle γ -pyrone **3b**, homologue de la précédente **3a**.

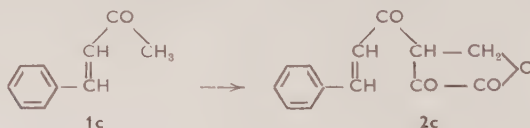


Ici le mécanisme de la cyclisation est différent du précédent ; la fermeture du cycle se produit par simple réarrangement de la molécule avec migration d'un hydrogène.

c) *Cas où la cyclisation ne se produit pas :*

La cyclisation pyronique ne s'est pas produite lorsque nous sommes partis de méthyl-cétones α -éthyléniques comportant un cycle aromatique (benzénique ou furanique).

Ainsi, la benzalacétone **1c** nous a conduit à un butanolide dont nous n'avons pu réaliser la cyclisation, en dépit de tous les procédés essayés :

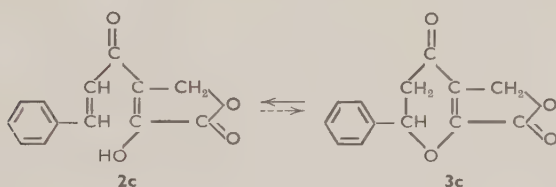


Le spectre IR du butanolide **2c** nous a montré que seule une infime proportion du produit était cyclisée.

Ceci tend à prouver que le processus de cyclisation par isomérisation est très certainement réversible et que, dans le cas de nos dérivés aromatiques, l'équilibre est fortement déplacé vers la forme non cyclisée.

Cela pourrait s'expliquer par la forte énergie de résonance de cette molécule, résultant de l'accumulation d'un nombre considérable de doubles liaisons conjuguées.

Ainsi la forme énolique non cyclisée **2c** est parfaitement stable et ne manifeste aucune tendance à se transformer en la forme cyclisée **3c**, moins conjuguée, donc moins stable :

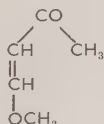


Cette hypothèse semble plus logique que celle d'un encombrement stérique, dû à la présence du noyau aromatique et qui serait un obstacle à la cyclisation.

Cas particulier :

Pour compléter notre étude, nous avons fait appel à un réactif nous conduisant à un cas équivoque, où les deux modes de cyclisation précédemment décrits se trouveraient en quelque sorte confrontés.

Ce réactif est la méthoxy-4 butène-3 one-2 :



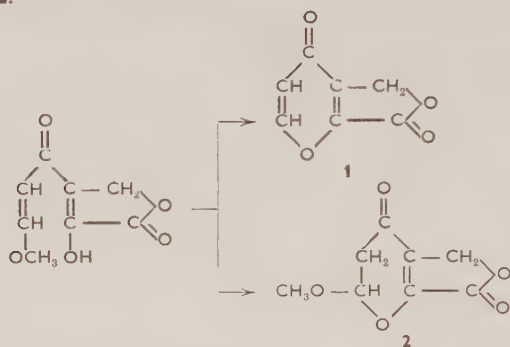
Le butanolide obtenu à partir de cette méthyl-cétone peut théoriquement se cycliser de deux manières.

Selon le mode de cyclisation, les γ -pyrones obtenues diffèrent :

1) Si la cyclisation se produit par élimination de méthanol, on doit obtenir un dérivé à deux doubles liaisons, c'est-à-dire une γ -pyrone véritable **1**.

2) Si la cyclisation se produit au contraire par remaniement moléculaire, on doit aboutir à un dérivé comportant une seule double liaison,

et ayant conservé le groupement méthoxy, c'est-à-dire une dihydro- γ -pyrone **2**.



Quelles que soient les méthodes essayées, nous n'avons jamais obtenu que le premier dérivé prévisible. Le processus préférentiel est donc l'élimination de méthanol.

Remarque :

Ici encore, on pourrait avancer une explication de ce phénomène en faisant appel à la théorie électronique.

Le dérivé **1** est plus conjugué que le dérivé **2**, donc plus stable; c'est donc lui qui a tendance à se former et qui se forme effectivement.

II

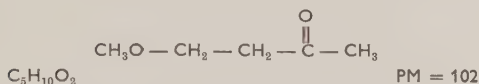
Partie expérimentale.

ÉTUDES CHIMIQUES

A. Synthèses réalisées.

1. Préparation des matières premières cétoniques.

Méthoxy-4 butanone-2 1.



Nous utilisons la méthode décrite par PUETZER (75).

A un mélange de 98 g (1,4 mole) de méthyl-vinyl-cétone anhydre et de 200 ml de méthanol absolu, nous ajoutons 2,70 g (0,05 mole) de méthylate de sodium, en prenant la précaution de refroidir le mélange afin de modérer la réaction.

La solution est agitée à 35-37° jusqu'à ce que la température commence à baisser.

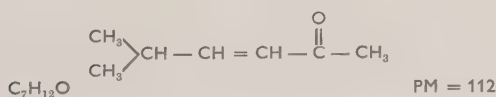
Nous poursuivons l'agitation pendant encore 5 minutes, puis nous traitons par 7,8 ml d'acide acétique glacial et nous distillons.

Nous obtenons 90 g d'un liquide incolore :

E = 136-138° sous 760 mm, 82-86° sous 99 mm, Rdt = 62-63 %.

Méthyl-5 hexène-3 one-2 2.

(Isomère *trans*)



Nous avons opéré d'après la technique de ECCOTT et LINSTEAD (33) qui, réalisant une condensation alcaline brutale de l'aldéhyde isobutyrique

(méthyl-2 propanal) avec l'acétone, ont obtenu directement une cétone éthylénique conjuguée qu'ils nommèrent *trans*-Isobutylidène acétone.

A un mélange de 52 ml d'acétone et de 120 ml de soude aqueuse à 10 %, nous ajoutons lentement 50,4 g (0,7 mole) d'aldéhyde isobutyrique.

Le mélange réactionnel est soumis à une agitation de 24 heures.

Nous constatons au cours de l'addition de l'aldéhyde, un échauffement important du milieu, tandis qu'une coloration jaunâtre se développe.

A la fin de l'agitation, le mélange est brun foncé, d'odeur très aromatique et l'on peut distinguer deux couches : une couche organique, à la partie supérieure du ballon et une couche aqueuse à sa partie inférieure.

Nous séparons ces deux couches à l'aide d'une ampoule à décanter et recueillons la couche organique.

La couche aqueuse est extraite à l'éther et les extraits éthérés joints à la couche organique.

Après lavage avec 20 à 30 ml d'eau, nous séchons la solution éthérée sur chlorure de calcium pendant 24 heures.

Nous chassons sous vide l'éther et l'acétone en excès puis procédons à un entraînement rapide du produit brut en chauffant le ballon générateur directement à l'aide du bec Bunsen.

Nous arrêtons l'entraînement lorsqu'il ne reste plus dans le ballon qu'un résidu visqueux à haut point d'ébullition, que nous éliminons par la suite.

Le produit entraîné est alors soumis à une distillation fractionnée, sous 20 mm de mercure, en employant une colonne Krismer et un collecteur de fractions.

Nous recueillons ainsi 28 g d'un liquide incolore et odorant :

$E = 58-59^\circ$ sous 20 mm, $n_D^{20} = 1,441$, $Rdt = 35 \%$.

Dérivé cristallisé : 2-4 DNPH : $F = 170^\circ$.

Remarques :

HEILMANN, de GAUDEMARIS et ARNAUD (50), ont montré que le composé obtenu ainsi par condensation brutale de l'isobutanal avec l'acétone était constitué à 95 % par de la *trans*-isobutylidène-acétone. Ils ont trouvé pour le produit pur :

$n_D^{20} = 1,4423$, DNPH : $F = 170,5^\circ$.

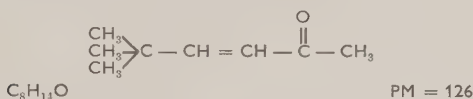
Le produit que nous avons obtenu est donc à peu près pur.

Les 5 % d'impuretés seraient constitués, d'après ces mêmes auteurs, par la cétone non conjuguée correspondante ou méthyl-5 hexène-4 one-2, isomère β - γ de la précédente :

$$n_D^{20} = 1,4385, \text{ DNPH : F} = 82^\circ.$$

Enfin, les fractions à haut point d'ébullition qui restent dans le ballon seraient constituées dans une large proportion par des produits de condensation de l'Isobutanol sur lui-même.

Diméthyl-5,5, hexène-3 one-2 3.



Nous avons obtenu cette méthyl-cétone par condensation de l'aldéhyde pivalique (ou diméthyl-2,2 propanal) avec l'acétone.

Nous avons choisi le même mode opératoire que pour la synthèse de la méthyl-5 hexène-3 one-2, en partant de 1,4 mole d'aldéhyde.

A la différence de la préparation précédente, le mélange demeure incolore durant toute la durée de la condensation; cependant une odeur aromatique à peu près semblable se développe progressivement et nous observons toujours un échauffement au début de l'addition d'aldéhyde.

A la fin de l'agitation, le mélange réactionnel se sépare en 2 couches que nous traitons comme précédemment.

Le produit de la réaction, distillé sous 5 mm de mercure, fournit 3 fractions :

- la première fraction (A) distille à une température inférieure à 55° ($n_D^{22^\circ} = 1,4395$);
- la deuxième (B) passe entre 55 et 65° ($n_D^{22^\circ} = 1,4390$);
- la troisième fraction (C) distille entre 70 et 72° ($n_D^{22^\circ} = 1,4370$).

La fraction (A) pèse 5 g et ne cristallise pas après refroidissement prolongé à -20° .

La fraction (B) a un poids de 50 g et demeure également liquide à une température de -20° .

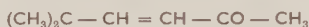
Quant à la fraction (C), elle pèse 43 g et cristallise par repos prolongé à -20° .

La chromatographie en phase gazeuse nous fournit les renseignements suivants :

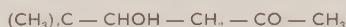
- la fraction (A) se révèle être un corps à peu près pur (90 %).
- la fraction (C) est constituée par un autre composé, également à 90 % de pureté ;
- la fraction (B), au contraire, renferme un mélange en proportions sensiblement égales des deux premiers produits.

L'allure des pics et leur écartement nous permet d'affirmer qu'il ne s'agit pas d'isomères, mais de produits à fonctions différentes.

L'hypothèse la plus vraisemblable semble être que le produit le plus volatil correspond à la cétone éthylénique recherchée :



alors que le composé à plus haut point d'ébullition est le cétol correspondant, non déshydraté :



Nous avons réussi, avec quelques difficultés toutefois, à séparer les 2 corps, par distillation dans une colonne à bande tournante.

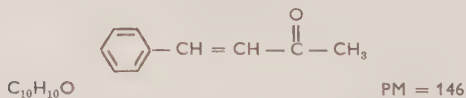
Nous avons obtenu ainsi 23 g de cétone éthylénique et 58 g de cétol.

Le rendement final en cétone éthylénique est de 13 %.

Le rendement initial en produit brut distillé était de 98 g soit d'environ 55 %.

La technique de crotonisation de ECCOT et LINSTEAD (33) dans le cas de l'aldéhyde pivalique, semble donc peu propice à la formation de cétone α -éthylénique.

Phényl-4 butène-3 one-2 4.
(Benzalacétone)



Nous employons la méthode proposée par DRAKE et ALLEN (68).

Dans un ballon de 500 ml muni d'un agitateur mécanique, nous introduisons 63,5 g (80 ml, 1,1 mole) d'acétone, 42 g (40 ml, 0,4 mole) de benzaldéhyde fraîchement distillé et 40 ml d'eau.

A ce mélange, nous ajoutons petit à petit 10 ml de soude à 10 % en agitant la solution et en refroidissant le ballon.

La température ne doit pas dépasser 30° pendant cette addition.

Nous maintenons ensuite l'agitation pendant 2 h 1/4 à la température du laboratoire.

A la fin de l'opération, nous ajoutons au mélange réactionnel de l'acide chlorhydrique dilué jusqu'à acidité au tournesol.

Il se forme deux couches distinctes que nous séparons à l'aide d'une ampoule à décanter.

Nous recueillons la couche huileuse supérieure.

La couche aqueuse est extraite au benzène; nous joignons les extraits benzéniques à la couche organique déjà séparée.

Le benzène est ensuite chassé et le résidu distillé sous pression réduite (16 mm de mercure) en ayant soin de séparer l'eau qui se condense avec les têtes.

Le produit distille entre 134 et 142° sous 16 mm.

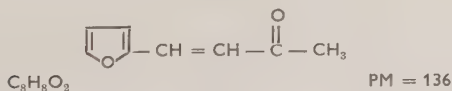
Nous obtenons 42 g d'un liquide se prenant assez rapidement en une masse cristalline.

En redistillant le produit brut obtenu, nous obtenons 36 g de liquide passant entre 137 et 140° sous 16 mm, et cristallisant par refroidissement.

Les cristaux fondent à 40-42°.

Litt. : F = 40-42° (68). Rdt = 62 %.

(2'-fluryl)-4 butène-3 one-2 5.
(2-Furfuralacétone).



Nous condensons ici le furfural avec l'acétone, en suivant la technique de LEUCK et CEJKA (69).

Dans un ballon de 1 litre muni d'un agitateur mécanique, nous introduisons 38,5 g (0,38 mole) de furfural fraîchement distillé, 300 ml d'eau, puis 50 g (0,86 mole) d'acétone.

Le mélange est agité et refroidi à une température de 10°.

Nous y ajoutons peu à peu, en surveillant la température 7,5 ml de soude à 33 %.

L'agitation est ensuite poursuivie pendant 4 heures à la température du laboratoire.

Ce délai étant écoulé, nous ajoutons au mélange réactionnel de l'acide sulfurique à 10 % jusqu'à acidité au tournesol. Il se forme deux couches, la couche aqueuse se trouvant cette fois à la partie supérieure.

Nous recueillons la couche inférieure que nous distillons sous pression réduite.

Le ballon récepteur est réfrigéré par un courant d'eau froide.

Dès qu'un solide apparaît dans le récepteur, nous interrompons la distillation, rejetons le liquide distillé qui constitue les têtes, et reprenons ensuite la distillation. Nous arrêtons le réfrigérant afin d'éviter une cristallisation prématurée du produit dans la tubulure.

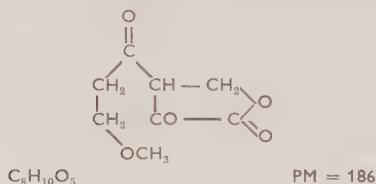
Nous recueillons ainsi 28 g de produit distillant à 115-118° sous 16 mm.

Par refroidissement, il se forme des cristaux jaunes, virant assez rapidement à l'orange sous l'influence de l'air et de la lumière.

F = 38-39°, Litt. : F = 37-39° (69), Rdt = 54 %.

2. Synthèse des butanolides-1,4.

(Méthoxy-3' propanoyl)-3 butane-one-2 olide-1,4 6.
selon PUETZER (75).



Nous mettons en suspension 21,6 g (0,4 mole) de méthylate de sodium dans 250 ml d'éther anhydre; nous y ajoutons, à une température inférieure à 5 °C un mélange de 40,8 g (0,4 mole) de méthoxy-4 Butanone-2 et de 58,4 g (0,4 mole) d'oxalate de diéthyle.

La solution est agitée pendant une heure à 2-4°.

Ensuite, nous ajoutons : 300 ml d'eau glacée et 40 ml de formaldéhyde en solution aqueuse à 30 %.

L'agitation est maintenue pendant une demi-heure à 5-10°.

Puis nous acidifions le milieu par l'acide sulfurique dilué en léger excès.

Nous extrayons le produit à l'éther.

Les extraits étherés réunis sont séchés, puis concentrés partiellement : une substance cristallisée se dépose; elle est filtrée et lavée à l'éther froid.

Nous obtenons 15 g de produit brut :

F = 124°, Rdt = 20 %.

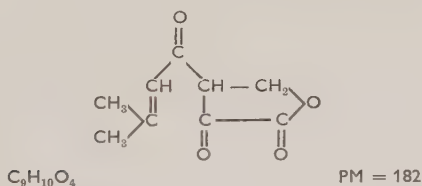
Le produit brut recristallisé dans l'eau donne des cristaux incolores :

F = 126°, Litt : F = 126° (75).

Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	51,61	51,32
H	5,38	5,31

(Diméthyl-3 propénoyl)-3 butane-one-2 olide-1,4 7.



A une suspension de 8,64 g (0,16 mole) de méthylate de sodium dans 100 ml d'éther anhydre, nous ajoutons, en une demi-heure, un mélange de 23,4 g (0,16 mole) d'oxalate de diéthyle et de 15,7 g (0,16 mole) d'oxyde de mésityle à une température inférieure à 10°.

Nous agitons ce mélange pendant trois heures à 5-10°, puis l'abandonnons au réfrigérateur pendant 12 heures.

Nous y ajoutons ensuite 75 ml d'eau glacée et, goutte à goutte, 16,5 ml de solution de formaldéhyde à 30 %, en maintenant la température à 15° pendant 30 mn, et en agitant.

Puis nous ajoutons encore 150 ml d'eau; la couche étherée est séparée.

Après lavage à l'éther de la portion aqueuse, nous acidifions cette dernière avec 44 ml d'acide sulfurique à 20 %.

Le solide jaune qui se sépare est filtré, lavé à l'eau glacée et séché :

F = 143°, Rdt = 13,5 g (46 %).

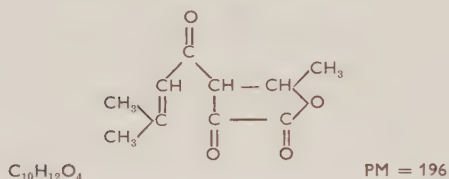
Après recristallisation dans l'isopropanol, nous obtenons des cristaux blanc-jaunâtre :

F = 148-149°, Litt. : F = 149,5-150,5° (75).

Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	59,34	59,25
H	5,49	5,37

(Diméthyl-3' propénol)-3
méthyl-4 butane-one-2 olide-1,4 8.



Nous partons des mêmes matières premières que dans la synthèse précédente, en employant les mêmes proportions de réactifs (0,16 mole).

Nous suivons un protocole identique en remplaçant toutefois le formaldéhyde par l'acétaldéhyde (11,6 ml).

Pour obtenir et extraire le butanolide, nous opérons alors de la manière suivante :

Nous ajoutons au mélange réactionnel un léger excès d'acide chlorhydrique concentré; celui-ci s'éclaircit immédiatement et se sépare en deux couches que nous séparons.

La couche aqueuse est épuisée par l'éther et les extraits joints à la couche éthérée initiale.

La solution éthérée que nous obtenons est à son tour épuisée par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium : le produit repasse en solution dans la couche aqueuse.

Les extraits aqueux réunis sont lavés par de l'éther neutre, puis par de l'éther de pétrole.

Nous refroidissons la solution (10° environ), puis nous versons de l'acide chlorhydrique jusqu'à cessation du dégagement de gaz carbonique.

De petits cristaux jaunes se forment lentement au sein de la solution.

Après filtration et lavage à l'eau glacée, nous obtenons 8,50 g d'un produit brut fondant vers 95°.

Rdt = 27 %.

Plusieurs recristallisations dans un mélange : benzène-éther de pétrole (1 : 1), nous fournissent des cristaux à peine colorés :

F = 102-103°, Litt. : F = 102-103° (75).

Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	61,22	61,15
H	6,12	6,09

Remarques :

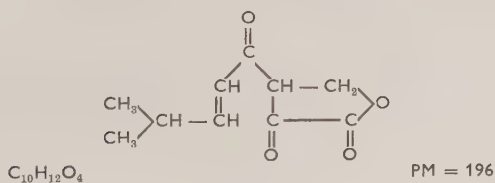
— L'extraction de ce butanolide est longue et délicate, en raison du grand nombre de produits secondaires formés au cours de la synthèse qui le souillent.

Cela explique le faible rendement obtenu.

— En remplaçant le formaldéhyde par l'acétaldéhyde, nous avons réalisé ici une substitution en 4.

Dans notre travail, nous nous limiterons à ce seul exemple.

(Méthyl-4' pentène-2'-oyl)-3
de butane-one-2-olide-1,4 9.



Nous partons de 0,16 mole de méthyl-5 hexène-3 one-2 (2).

Nous suivons la méthode de préparation décrite pour le produit 7, mais en utilisant l'éther de pétrole comme solvant, au lieu de l'éther éthylique.

La lactonisation s'effectue également au moyen d'un excès d'acide sulfurique à 20 %, mais le précipité est lent à apparaître, et il faut agiter longtemps le mélange en le refroidissant.

Nous obtenons ainsi, avec un rendement de 51 %, un produit jaunâtre à bas point de fusion, que nous évitons de sécher à l'étuve.

Après un séchage de 24 heures au dessiccateur sous vide, le produit fond à 64-65°.

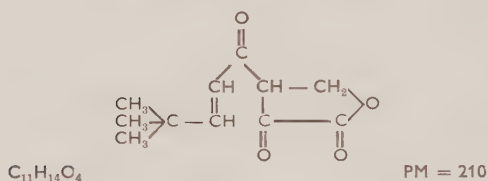
La recristallisation dans un mélange benzène-éther de pétrole fournit des cristaux blanc-jaunâtre :

F = 72-73°.

Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	61,22	60,95
H	6,12	5,97

(Diméthyl-4' pentène-2'-oyl)-3
butane-one-2 olide-1,4 10.



Nous effectuons la condensation de CLAISEN au sein de l'éther de pétrole à partir de 20,2 g (0,16 mole) de Diméthyl-5,5 hexène-3 one-2 3.

En suivant la même technique que dans la synthèse des dérivés précédents, nous obtenons 16 g de produit brut, fondant vers 137°.

Rdt = 47 %.

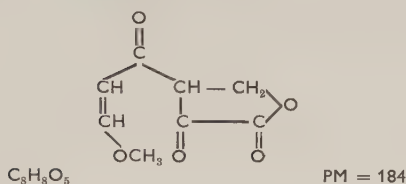
Par recristallisation du produit dans le mélange benzène éther de pétrole, nous obtenons une poudre blanche micro-cristalline :

F = 150-151°.

Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	62,85	62,79
H	6,66	6,64

(Méthoxy-3' propénoyl)-3
butane-one-1 olide-2,4 11.



A une suspension de 21,6 g (0,4 mole) de méthylate de sodium dans l'éther anhydre (250 ml), nous ajoutons à température voisine de $+ 5^\circ$ un mélange de 58,4 g (0,4 mole) d'oxalate de diéthyle et de 40 g (0,4 mole) de méthoxy-1 butène-1 one-3 commerciale redistillée.

La réaction, assez vive, se traduit par l'apparition immédiate d'une coloration jaune qui vire rapidement au brun foncé.

Une fois l'addition terminée, nous agitons le mélange réactionnel pendant 1 h à $2-4^\circ$.

Nous versons ensuite dans le ballon 300 ml d'eau glacée et 47 ml de formaldéhyde à 30 %.

Nous agitons à nouveau le mélange pendant environ 30 mn à $+ 5^\circ$.

Nous procédons ensuite à l'extraction du produit de la réaction en suivant la méthode décrite pour le dérivé 6.

Nous obtenons ainsi 60 g d'une huile brune qui cristallise peu à peu par abandon prolongé au réfrigérateur.

Les cristaux sont essorés et lavés avec le minimum d'éther glacé; ils fondent vers $105-108^\circ$ et pèsent 23 g.

Rdt = 31 %.

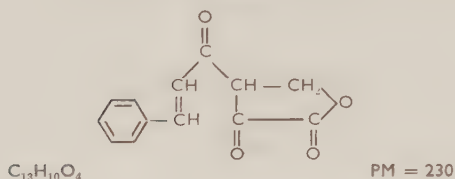
Plusieurs recristallisations dans le mélange : benzène-éther de pétrole donnent finalement des cristaux jaunâtres.

F = $112-113^\circ$.

Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	52,17	51,85
H	4,35	4,29

(Phényl-3' propénoyl)-3
butane-one-2 olide-1,4 12



Nous obtenons ce produit par condensation du benzalacétone avec l'oxalate de diéthyle (0,16 mole), puis addition du formaldéhyde, selon la technique habituelle, décrite pour le dérivé 7.

Après acidification de la couche aqueuse par l'acide sulfurique à 20 %, nous recueillons 25 g d'un solide jaune :

F = 178-180°, Rdt = 68 %.

Par cristallisation dans un mélange eau-alcool éthylique, nous obtenons des cristaux jaunes :

F : 197-198° (déc.).

Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	67,82	67,78
H	4,35	4,34

Remarques :

1. Le benzalacétone étant un solide cristallisé, il convient de le dissoudre dans un peu d'éther avant de le faire entrer en réaction.
2. Lors de la condensation de CLAISEN, contrairement à ce qui se passe pour les produits précédents, il se forme progressivement, au sein du mélange réactionnel, un abondant précipité qui se prend en masse après abandon du ballon une nuit au frigidaire.

Nous avons pensé qu'il serait peut-être bon d'isoler ce précipité, constitué par le pyruvate brut mélangé à l'excès de méthylate de sodium.

Nous avons donc repris la même synthèse en opérant en deux temps :

a) Nous effectuons la condensation de CLAISEN au sein de l'éther anhydre et isolons le précipité sans chercher à le purifier (simple essorage).

b) Nous mettons ce précipité en suspension dans l'eau et ajoutons le formaldéhyde aqueux en maintenant une forte agitation pendant 1/2 h.

Le butanolide précipite par passage en milieu fortement acide.

Ce procédé nous paraissait avantageux, car l'hydroxyméthylation est effectuée en milieu homogène.

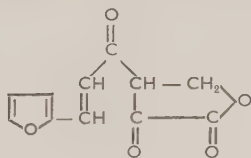
Malheureusement, les réactions secondaires sont encore plus importantes que dans la technique précédente et les rendements sont finalement plus bas (51 %).

Ce procédé n'est donc pas à retenir.

3. Nous avons essayé une autre modification de la technique en remplaçant l'éther éthylique par l'éther de pétrole comme solvant de condensation.

Les rendements ne sont pas sensiblement modifiés.

(Furyl-3' propénoyl)-3
butane-one-2-olide-1,4 13.



$C_{11}H_8O_5$

PM = 220

Nous condensons la (2'-furyl)-4 butène-3-one-2 (furfuralacétone) fraîchement préparée avec l'oxalate de diéthyle en proportions équimoléculaires (0,16 mole), dans les conditions habituelles.

Comme dans la synthèse précédente, le pyruvate β -dicétonique précipite de manière très visible.

Nous ne l'isolons pas et procédons à l'hydroxy-méthylation en phase hétérogène.

Nous obtenons ainsi, à la fin des opérations, 23,50 g d'un produit brut fondant vers 187°.

Rdt = 67 %.

Le solvant choisi pour la cristallisation du produit est un mélange eau-alcool à parties égales.

Par refroidissement de la solution, de beaux cristaux jaunes légèrement ocracés apparaissent :

F = 194-195°.

Ces cristaux se colorent assez rapidement en brun-rouge à l'air et à la lumière (présence du noyau furannique).

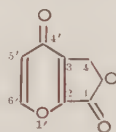
Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	60,00	60,02
H	3,63	3,61

3. Synthèses des γ -pyrones butanolides-1,4.

Remarque :

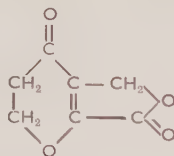
La désignation de ces produits étant assez délicate, nous ferons appel à une numérotation spéciale sur les cycles, en considérant qu'ils dérivent tous du composé bicyclique suivant :



(Pyrone-4')-2,3 butanolide-1,4.

Nous avons préparé six produits de ce type, dont cinq d'entre eux sont hydrogénés en 5' et 6' sur le cycle pyrone.

(Dihydro-5',6' pyrone-4')-2,3 butanolide-1,4 14. Isopatuline de PUETZER (75).



$C_7H_6O_4$

PM = 154

La technique que nous employons a été décrite par PUETZER (75) pour la préparation du 3-hydroxy-méthyl-5,6-dihydro- γ -pyrone acide-2-lactone-carboxylique.

Nous mélangeons 0,50 ml d'acide sulfurique concentré à 30 ml de dioxane, puis ajoutons 9,30 g (0,05 mole) de 6.

Nous chauffons la solution à reflux pendant 6 h, puis la laissons au repos pendant 24 h.

Nous diluons ensuite avec de l'eau jusqu'à environ 150 ml, puis neutralisons la liqueur par un excès de bicarbonate de sodium solide.

Nous l'extrayons à l'acétate d'éthyle; à partir des extraits réunis, nous isolons 4,60 g d'un produit cristallisé brun fondant 80-82 °C.

Rdt = 60 %.

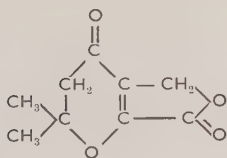
Après recristallisation dans un mélange : benzène-éther de pétrole, nous obtenons des cristaux incolores :

F = 87 °C, Litt. : F = 87 °C (75).

Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	54,54	54,62
H	3,89	4,09

(Dihydro-5',6' diméthyl-6' pyrone-4')-2,3
butanolide-1,4 **15**.
(Diméthyl-Isopatuline)



$C_9H_{10}O_4$

PM = 182

Nous chauffons à reflux pendant 5 mn 9,10 g (0,05 mole) du butanolide **7** dans un mélange de 10 ml d'alcool à 95°, 5 ml d'acide chlorhydrique 6 N et 35 ml d'eau.

Par refroidissement, des aiguilles blanches se séparent de la solution :

F = 83-84°, Rdt = 8,20 g (90 %).

Après recristallisation dans un mélange : eau-alcool éthylique, le produit fond à 84°.

Litt. : F = 84-85° (75).

Analyse :

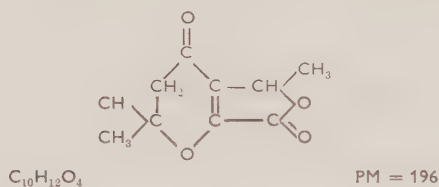
	théorique (%)	trouvé (%)
C	59,34	59,38
H	5,49	5,49

Remarque :

On peut constater que le rendement de cette synthèse est bien supérieur à celui de la préparation précédente.

Ce fait témoigne sans aucun doute de la différence des deux modes de cyclisation.

(Dihydro-5',6' diméthyl-6' pyrone-4')-2,3
méthyl-4 butanolide-1,4.
(Triméthyl-Isopatuline) **16**.



Nous opérons de la même manière que dans la préparation de la diméthyl-isopatuline **15**.

Le butanolide **8** s'isomérise en se cyclisant et conduit à la pyrone **16** avec un rendement de 93 %.

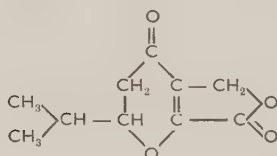
Le produit cristallise au sein de l'éthanol en aiguilles incolores :

F = 142°, Litt. : F = 142° (75).

Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	61,22	61,32
H	6,12	6,08

(Dihydro-5',6' isopropyl-6' pyrone-4')-2,3
butanolide-1,4.
(Isopropyl-isopatuline) 17.



$C_{10}H_{12}O_4$

PM = 196

Nous préparons ce dérivé à partir du butanolide 9.

Celui-ci est dissous dans de l'isopropanol additionné de quelques gouttes d'acide chlorhydrique.

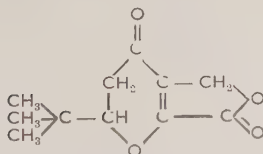
Par ébullition de la solution, le produit se cyclise et des cristaux se séparent peu à peu par refroidissement.

F = 98°, Rdt = 91 %.

Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	61,22	61,25
H	6,12	6,09

(Dihydro-5',6' t-butyl-6' pyrone-4')-2,3
butanolide-1,4.
(t-butyl-isopatuline) 18.



$C_{11}H_{14}O_4$

PM = 210

Le butanolide 10 est cyclisé par la même méthode que dans la préparation précédente.

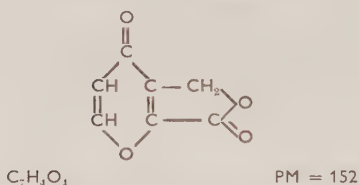
Nous obtenons un solide blanc cristallisé :

F = 125-126°, Rdt = 93 %.

Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	62,85	62,78
H	6,66	6,66

(Pyrone-4')-2,3 butanolide-1,4 19.
(déhydro-isopatuline).



Par cyclisation du butanolide **11** dans l'isopropanol chlorhydrique, nous obtenons des cristaux brun-chamois que nous lavons à l'éther de pétrole.

F = 137-138°, Rdt = 76 %.

Analyse :

	théorique (%)	trouvé (%)
C	55,26	55,36
H	2,63	2,69

Remarques :

- 1) Ce produit, contrairement aux autres dérivés pyroniques que nous avons préparés, est assez soluble dans l'eau.
- 2) Nous constatons que le produit se cyclise bien par perte d'une molécule de méthanol.

S'il y avait isomérisation, le dérivé que l'on obtiendrait aurait la composition suivante :

$$\begin{cases} \text{C} = 52,17 \% \\ \text{H} = 4,34 \% \end{cases}$$

B. Recherches concernant la préparation de butanolides azotés.

Afin d'augmenter la solubilité de nos produits dans l'eau et, peut-être d'élargir le champ de leur activité pharmacodynamique nous avons cherché à introduire dans nos molécules un atome d'azote.

L'introduction directe de cet atome d'azote au niveau du cycle pyronique s'avérant très aléatoire en raison de la fragilité du cycle lactonique adjacent, nous avons recherché des procédés conduisant à des matières premières azotées susceptibles d'être utilisées avec succès dans la synthèse de ces molécules.

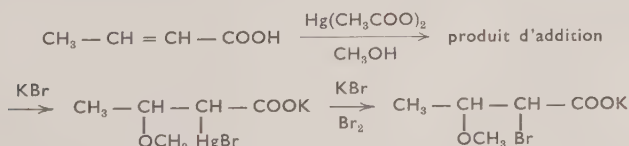
Les matières premières que nous avons cherché à préparer sont des amino-cétones.

Nous avons réussi à préparer quelques amino-cétones intéressantes, mais ces substances se sont révélées d'une manipulation extrêmement délicate, en raison de leur état physique, de leur caractère amphotère et de leur mauvaise conservation.

Nous passerons en revue ici les différentes idées que nous avons essayé de mettre en pratique, parfois sans succès, parfois avec un réel espoir de réussite.

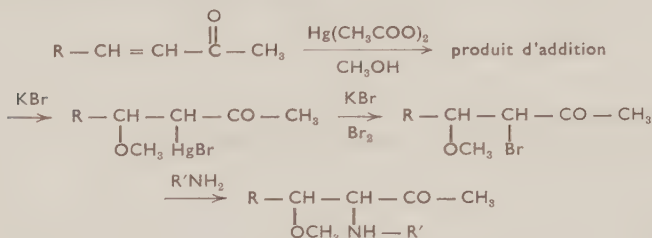
1. Notre première tentative a été inspirée par une méthode de préparation de la thréonine à partir de l'acide crotonique (71).

Le premier stade de cette méthode consiste à faire agir le méthanol, en présence d'acétate mercurique, sur l'acide crotonique. Il y a formation d'un produit d'addition qui, sous l'action simultanée de bromure de potassium et de brome, conduit à un dérivé bromé en α :



En raison de la similitude de structure entre nos cétones α -éthyléniques et l'acide crotonique, nous avons essayé d'utiliser cette méthode en vue

d'obtenir des cétones α -bromées, que nous pourrions ensuite transformer en dérivés aminés, suivant le schéma :



Nous avons pris comme points de départ successivement la méthyl-vinyl-cétone et l'oxyde de mésityle.

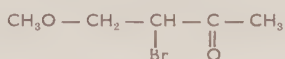
Dans les deux cas, nous n'avons obtenu que des rendements extrêmement médiocres.

Les produits obtenus sont huileux.

De plus, ils sont très altérables, ce qui rend leur manipulation délicate.

2. Nous avons ensuite essayé de bromer une cétone de départ par action directe du brome au sein d'un solvant organique (benzène ou sulfure de carbone).

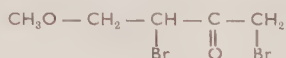
Nous avons opéré sur la méthoxy-4 butanone-2, dans l'espoir d'obtenir le dérivé monobromé suivant :



Nous avons effectivement obtenu des dérivés bromés de cette cétone, mais malgré toutes les précautions que nous avons prises, nous n'avons pu isoler le dérivé monobromé.

Nous aboutissons généralement à un mélange de produits polybromés.

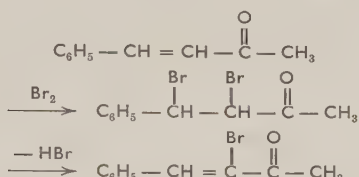
Dans les conditions les plus favorables, nous obtenons avec un rendement de 52 % un dérivé dibromé, auquel nous avons pu attribuer la formule suivante :



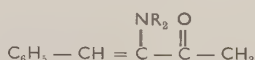
La mobilité très voisine des hydrogènes en α situés de part et d'autre de la fonction cétone semble être responsable de ce phénomène.

Le produit dihalogéné obtenu ne permet pas de poursuivre la chaîne de nos réactions, puisqu'il ne s'agit plus d'une véritable méthyl-cétone.

3. Une autre voie d'accès à des amino-méthyl-cétones consiste à utiliser comme matière première intermédiaire l' α -bromo-benzalacétone, obtenue à partir du benzalacétone (70) selon le schéma :



La cétone monobromée ainsi obtenue est susceptible de réagir avec les amines pour conduire à des amino-cétones du type :



Nous obtenons avec de bons rendements l' α -bromo-benzalacétone.

Quant aux essais de substitution du brome par un reste aminé, les résultats se révèlent décevants.

Nous avons essayé plusieurs amines : la diéthylamine, la pipéridine, l'aniline, la diméthyl-2,6 pipéridine.

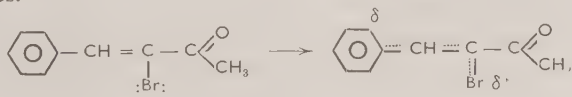
Seule la pipéridine, au sein de benzène, nous conduit à un produit défini avec des rendements appréciables, encore que ce dérivé ne corresponde pas à celui que nous attendions.

Pour expliquer ces difficultés, il semble que l'on puisse faire appel à un effet de type mésomère qui se manifeste généralement dans les molécules où un hétéroatome possédant des électrons non partagés est fixé sur un carbone éthylénique (89).

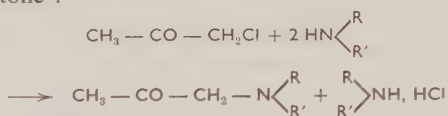
Il existerait une interaction directe entre les électrons π et les électrons non partagés de l'hétéroatome, se traduisant par une délocalisation des électrons π de la liaison éthylénique vers le carbone le plus éloigné :



Si nous appliquons ce raisonnement à l' α -bromo-benzalacétone, l'atome de brome peut acquérir ainsi une fraction de charge positive, qui expliquerait sa difficulté à entrer en réaction avec les molécules d'amines classiques.



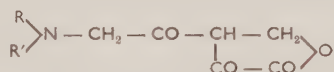
4. Une autre possibilité d'accès aux amino-cétones nous est offerte par les réactions de condensation des amines primaires et secondaires avec la monochloracétone :



En faisant réagir de cette manière deux amines secondaires avec la monochloracétone, nous avons préparé deux cétones aminées :

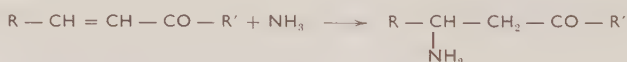
- la diéthylamino-1 propanone-2;
- la pipéridino-1 propanone-2.

De tels dérivés, soumis à une condensation de CLAISEN, suivie d'une hydroxyméthylation pourraient servir de points de départ pour la synthèse de lactones amino-cétoniques saturées du type :

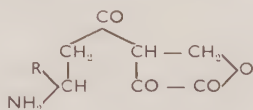


Malgré les difficultés soulevées par le comportement de ces matières premières dans nos réactions de synthèse, en particulier au stade de la lactonisation, nous pensons, dans un prochain travail, aboutir à de tels composés dont l'action pharmacodynamique serait intéressante à étudier.

5. Une méthode classique de préparations d'amino-cétones (44) consiste à fixer l'ammoniac ou une amine primaire ou secondaire sur la double liaison d'une cétone α -éthylénique, conduisant ainsi à des cétones β -aminées :



Ces β -amino-cétones sont susceptibles de nous conduire, après condensation de CLAISEN et hydroxyméthylation à des lactones du type :

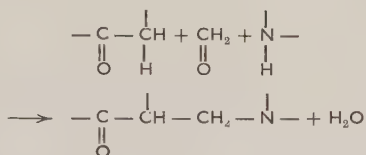


Dans ce sens, nous avons fabriqué la Diacétonamine, en fixant une molécule d'ammoniac sur l'oxyde de mésityle.

Malheureusement, les essais de condensation de CLAISEN sur ce produit se sont révélés décevants par suite de l'instabilité des produits intermédiaires et de leur caractère amphotère.

Peut-être y aurait-il lieu, à l'avenir, de protéger la fonction amine durant ces réactions de condensation, par exemple en l'acétylant.

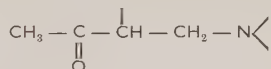
6. Nous signalerons encore une voie d'accès possible aux β -amino-cétones par la réaction de MANNICH, consistant à faire réagir une molécule de formaldéhyde avec une molécule d'amine primaire ou secondaire et une molécule de méthyl-cétone :



Mais ici se pose le problème de l'orientation de la réaction, étudié par JACQUIER et ses collaborateurs (53).

En effet, suivant la nature des méthyl-cétones de départ, la réaction de MANNICH peut s'effectuer soit sur le carbone le plus substitué, soit sur le carbone le moins substitué, ou encore conduire à un mélange d'isomères de position.

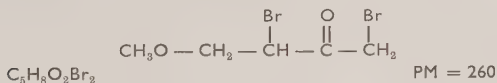
Scul, le premier cas nous intéresse, car il nous conduirait à des méthyl-cétones aminées en β capables de subir la condensation de CLAISEN, puis la lactonisation :



Cette méthode présente donc un intérêt limité et nécessite une étude approfondie.

C. Produits préparés :

Dibromo-1,3 méthoxy-4 butanone-2 20.



Dans un ballon à 3 cols d'un litre, équipé d'un agitateur en verre, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant à reflux, nous introduisons 26 g (0,25 mole) de méthoxy-4 butanone-2 et 125 ml de sulfure de carbone (desséché sur sulfate de sodium anhydre).

Le ballon est plongé dans une saumure à -10° .

Après mise en route de l'agitateur, nous versons progressivement, à la cadence d'une goutte par seconde, une solution de 13 ml (0,25 mole) de brome réactif dans 200 ml de sulfure de carbone.

Le mélange réactionnel devient légèrement trouble, et chaque goutte de brome se décolore presque immédiatement au contact de la solution.

L'addition terminée, nous obtenons une suspension jaune-orangée, à odeur piquante.

Nous séparons le sulfure de carbone du mélange par distillation à basse température.

Le fractionnement sous vide nous fournit 36 g d'une substance huileuse distillant entre 75 et 80° sous 15 mm de mercure.

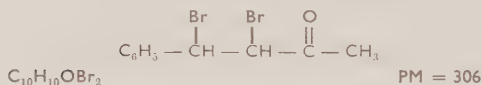
Rdt = 52 %.

Analyse : Dosage du brome.

Nous utilisons la méthode décrite par BLOURI et CERCEAU (14) pour le dosage des halogènes organiques.

$$\left. \begin{array}{l} \text{\{ théorique = 62 \%} \\ \text{\{ trouvé = 63 \%} \end{array} \right.$$

Dibromobenzalacétone 21.
(Dibromo-3,4 phényl-4 butanone-2).



Dans un ballon à 3 cols d'un litre, muni d'un agitateur, d'un thermomètre, d'une ampoule à brome et protégé de la lumière solaire directe, nous plaçons 100 g (0,68 mole) de benzalacétone pur et 300 ml de tétrachlorure de carbone.

Nous plongeons le ballon dans un bain d'eau glacée, afin de maintenir le mélange réactionnel entre 10 et 20°.

Nous ajoutons ensuite, en agitant, une solution froide de 34,2 ml (0,68 mole) de brome dans 60 ml de tétrachlorure, à une cadence égale à la vitesse de décoloration.

Il faut réduire cette cadence d'addition au bout d'un certain temps, car le mélange s'épaissit par suite de la précipitation du dérivé dibromé.

Après addition complète du brome, nous agitons encore pendant 5 mn, puis filtrons sous vide.

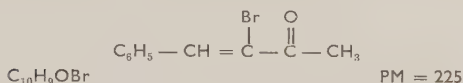
Nous lavons le résidu avec 100 ml d'éthanol à 75° chaud et, après séchage, nous obtenons 150 g de produit brut fondant à 117-120°.

Rdt = 72 %.

La recrystallisation dans le méthanol fournit un produit blanc cristallisé :

F = 125-126°, Litt. : F = 124-125° (70).

α-bromo benzalacétone 22.
(Bromo-3 phényl-4 butène-3 one-2).



Nous mélangeons dans un ballon muni d'un reflux : 100 g (0,33 mole) de dibromobenzalacétone, 30 g (0,37 mole) d'acétate de sodium anhydre et 250 ml d'éthanol à 95°.

Nous chauffons ce mélange à reflux pendant 4 h, à l'abri de la lumière solaire.

Nous filtrons le précipité de bromure de sodium formé, puis chassons l'alcool du filtrat par distillation sous pression réduite.

Nous traitons le mélange huileux résiduel par l'éther (2 portions de 50 ml), puis plaçons la solution étherée dans une ampoule à décantation.

Nous procédons ensuite à des lavages de cette solution étherée : d'abord 6 fois avec 25 ml de solution saturée de chlorure de sodium, puis 2 fois avec 25 ml de solution de bicarbonate de sodium à 5 %.

Nous séchons la couche étherée sur sulfate de soude anhydre pendant 24 h, puis chassons l'éther.

Le résidu huileux est distillé sous pression réduite :

E = 136-138°/4 mm, Litt. : E = 114-117°/1 mm (70).

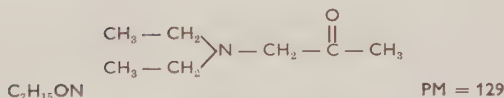
Nous obtenons ainsi 60 g d'une huile jaune pâle qui cristallise après refroidissement prolongé :

F = 30-32°, Litt. : F = 30-31°, Rdt = 80 %.

Remarque :

Ce produit est très irritant pour la peau et doit être conservé dans un flacon sombre et au réfrigérateur.

Diéthylamino-1 propanone-2 **23.**
(Diéthylaminoacétone).



Nous utilisons la méthode décrite par **BRESLOW** et **WALKER** (16).

A 63 g (0,69 mole) de chloracétone, nous ajoutons lentement et en refroidissant, une solution de 100 g (1,38 mole) de diéthylamine dans 75 ml d'éther.

Dès que la réaction exothermique est terminée, nous chauffons le mélange à reflux pendant 5 heures.

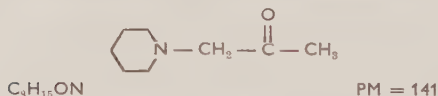
Après refroidissement, nous filtrons le chlorhydrate de diéthylamine qui a précipité et nous lavons ce précipité à l'éther.

Nous rassemblons filtrat et éther de lavage, et procédons à la distillation.

Nous recueillons 57 g de produit :

$E = 55-58^\circ/16$ mm, Litt. : $E = 55-58^\circ/16$ mm (16) Rdt = 64 %.

Pipéridino-1 propanone-2 **24.**
Pipéridinoacétone (N-acétonylpipéridine).



Dans 57,5 g (50 ml, 0,62 mole) de chloracétone, nous versons lentement une solution de 106 g (1,24 mole) de pipéridine anhydre dans 75 ml de benzène.

La réaction est très exothermique et nécessite un refroidissement puissant.

Nous observons, dès le début, la précipitation du chlorhydrate de pipéridine.

Une fois l'addition terminée, nous chauffons à reflux pendant 3 h, puis laissons refroidir.

Nous filtrons le chlorhydrate de pipéridine.

Le filtrat est distillé sous pression réduite.

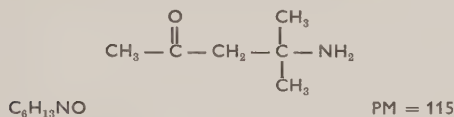
Nous obtenons 63 g d'un liquide qui bout entre 77 et 80° sous 16 mm de mercure.

Rdt = 72 % $n_D = 1,458$, 2-4 DNPH : F = 120-122°.

Ces constantes physiques correspondent à celles données par HEILBRON (49), soit

E = 195-197°, 2-4 DNPH : F = 120-122°.

Méthyl-4 amino-4 pentanone-2 **25**.
(Diacétonamine).



Nous ajoutons, en refroidissant, 140 ml d'ammoniaque à 27 % à 100 g (1 mole) d'oxyde de mésityle.

Nous agitons le mélange pendant 8 heures : le trouble du début disparaît peu à peu.

Une fois le mélange devenu homogène, nous arrêtons l'agitation et laissons reposer à la température du laboratoire pendant 3 jours.

Nous chassons l'excès d'ammoniac en chauffant légèrement les parois du ballon (30-40°) et en nous aidant du vide.

Nous obtenons ainsi 200 ml d'une solution jaune, à odeur aminée.

A partir de cette solution, nous isolons l'amino-cétone à l'état d'oxalate acide en suivant la méthode décrite par HAESELER (46).

Nous obtenons 116 g de cristaux brun-chamois.

Rdt = 52 % (évalué en sel acide, monohydraté) F = 125-126°, Litt. : F = 126-127°.

Étude des structures.

I. SPECTRES INFRAROUGES (*)

Les spectres infrarouges des composés que nous avons préparés au cours de ce travail (Butanolides et γ -pyrones-Butanolides), ont été effectués sur un appareil Perkin-Elmer de type 421 à deux réseaux, linéaire en nombres d'ondes.

Ces spectres ont été obtenus par deux techniques différentes.

La première partie du spectre, entre 4 000 et 2 000 cm^{-1} a été tracée après broyage de la substance et mise en suspension dans l'hexachlorobutadiène, ceci afin d'éliminer tout apport d'eau et de pouvoir étudier spécialement les vibrations de valence V(OH) et V(CH).

La seconde partie du spectre, de 2 000 à 600 cm^{-1} , a été obtenue en utilisant la technique habituelle de pastillage au bromure de potassium.

Interprétation des spectres.

Les spectres d'absorption infrarouge se caractérisent par la présence d'un certain nombre de bandes qui correspondent à la combinaison des changements d'énergie de vibration et de rotation des liaisons de la molécule.

En principe, un groupement d'atomes déterminé doit absorber à des fréquences caractéristiques et le spectre IR d'un composé devrait permettre de repérer tous les groupements fonctionnels de la molécule.

Cependant, des harmoniques de l'énergie fondamentale sont possibles, ainsi que des combinaisons telles que la somme ou la différence de deux fréquences fondamentales.

De plus la structure du reste de la molécule peut influencer sur les fréquences de vibration et de rotation des différents groupements, en faisant déplacer les bandes et en changeant leur intensité.

Ces phénomènes viennent compliquer considérablement le travail d'in-

(*) Je remercie M. LALAU-KERALY F. X., Ingénieur de Recherches à l'ONERA, M^{me} BAILINSKI et Monsieur NIVIERE pour leur participation à ce travail et leurs conseils éclairés dans le domaine de la spectrographie infrarouge.

interprétation des spectres infrarouges, surtout lorsqu'il s'agit de molécules polyfonctionnelles.

Nous avons essayé de retrouver, sur les spectres que nous présentons, les différentes bandes correspondant aux principales vibrations des groupements fonctionnels présents dans nos molécules.

L'interprétation de ces spectres a déjà été abordée lors d'un travail préliminaire (58).

Notre principale source de documentation a été le livre de J. LECOMTE (59) ainsi que les livres de L. J. BELLAMY (7) et de KOJI NAKANISHI (65).

Nous avons fait figurer les spectres de tous les dérivés pyroniques préparés, ainsi que ceux de quelques Butanolides non cyclisés choisis à titre d'exemples.

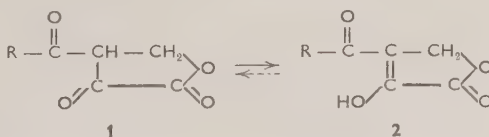
A. Étude de la région de 4 000 à 2 000 cm^{-1} .

Cette région est caractéristique des vibrations de valence $\nu(\text{OH})$ et $\nu(\text{CH})$.

Dans le cas des dérivés pyroniques, nous constatons qu'aucun des spectres ne présente de pic de vibration de valence $\nu(\text{OH})$ (région de 3 600 à 3 000 cm^{-1}), ce qui nous permet d'écarter à coup sûr l'existence d'une forme énolique dans ces composés.

Par contre, en ce qui concerne les dérivés non pyroniques, la bande de vibration $\nu(\text{OH})$ apparaît de manière très évidente vers 3 270 cm^{-1} , sauf toutefois dans le cas du butanolide correspondant à l'isopatuline (dérivé 6).

Il semble donc que ces dérivés existent surtout sous la forme énolique qui correspond à l'équilibre tautomérique suivant :



Il est d'ailleurs logique que la forme 2 soit prédominante, car la conjugaison des doubles liaisons y est plus parfaite.

Dans la région allant de 3 000 à 2 850 cm^{-1} , nous observons les bandes de vibrations caractéristiques $\nu(\text{CH})$ des groupements CH_2 et CH_3 .

Enfin, dans le spectre du composé **19**, nous notons la présence d'un pic aigu à $3\,050\text{ cm}^{-1}$ qui peut être attribué à une vibration de valence $\nu(\text{CH})$ d'un groupement alcénique $=\text{CH}-$.

Ceci semble confirmer l'existence de la double liaison supplémentaire, absente dans les dihydro- γ -pyrones.

B. Étude de la région de $2\,000$ à $1\,500\text{ cm}^{-1}$.

C'est la région du spectre qui présente le plus d'intérêt. C'est en effet dans cette région que se situent les bandes d'absorption des groupements carbonyles.

Le pic caractéristique de vibration $\nu(\text{C}=\text{O})$ des cétones aliphatiques saturées se situe aux alentours de $1\,715\text{ cm}^{-1}$.

Une double liaison située en $\alpha\beta$ par rapport au carbonyle tend à abaisser cette fréquence jusqu'à $1\,675\text{ cm}^{-1}$, alors que dans un cycle tendu, tel le cycle γ -butyro-lactone, ce même carbonyle voit sa fréquence de vibration élevée ($1\,770\text{ cm}^{-1}$).

Les travaux de J. F. GROVE (45) permettent d'établir que le pic $\nu(\text{C}=\text{O})$ d'une γ -lactone α, β insaturée devrait se situer vers $1\,750\text{ cm}^{-1}$; d'autre part, la fréquence prévisible de la vibration $\nu(\text{C}=\text{O})$ d'une cétone hexacyclique α, β insaturée se situerait aux environs de $1\,680\text{ cm}^{-1}$.

Or, si nous regardons les spectres de nos γ -Pyrones-Butanolides, nous observons qu'ils présentent tous un pic intense entre $1\,755$ et $1\,770\text{ cm}^{-1}$.

Ce pic peut être attribué avec certitude à la vibration de valence $\nu(\text{C}=\text{O})$ de la fonction lactone.

Un autre pic d'absorption, situé à $1\,680\text{ cm}^{-1}$ est commun à tous les spectres étudiés et confirme l'existence d'un groupement carbonyle faisant partie d'un cycle γ -pyronique.

On pourrait s'étonner cependant que le pic $\nu(\text{C}=\text{O})$ de la fonction lactone se trouve déplacé vers des fréquences légèrement plus élevées que la fréquence théorique de $1\,750\text{ cm}^{-1}$ prévue par GROVE. En réalité, cela s'explique par le fait que la double liaison éthylénique est conjuguée avec les deux groupements carbonyles à la fois; elle n'exercerait donc qu'un effet partiel sur ces deux groupements, et le pic d'absorption $\nu(\text{C}=\text{O})$ lactonique se rapprocherait de la valeur normale de $1\,770\text{ cm}^{-1}$, associée au cycle γ -lactone saturé.

Enfin, on peut observer, toujours dans la même région, un troisième pic intéressant : ce pic aigu, situé vers $1\,640\text{ cm}^{-1}$ est commun également à

tous les spectres : il correspond à la vibration $\nu(\text{C} = \text{C})$ de la double liaison éthylénique.

Le composé **19** présente en outre un pic de moyenne intensité à $1\,565\text{ cm}^{-1}$; ce pic pourrait être attribué à la vibration $\nu(\text{C} = \text{C})$ de la 2^e double liaison du cycle pyronique.

L'étude des spectres des butanolides non cyclisés, nous a suggéré les remarques suivantes.

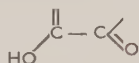
Sur tous ces spectres, on retrouve un pic vers $1\,670\text{ cm}^{-1}$, que l'on peut rapprocher du pic de vibration $\nu(\text{C} = \text{O})$ trouvé dans les cycles pyroniques.

Ce pic correspond très probablement au carbonyle cétonique de la chaîne, conjugué à une ou plusieurs liaisons éthyléniques.

L'élément le plus intéressant est le déplacement de la bande $\nu(\text{C} - \text{O})$ lactonique vers les fréquences plus basses; en effet, dans la plupart de ces dérivés, cette bande se situe non plus aux alentours de $1\,760\text{ cm}^{-1}$, mais à $1\,730\text{ cm}^{-1}$.

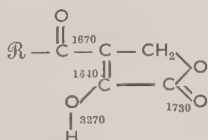
Pour expliquer ce phénomène, on doit tenir compte ici, plus que jamais, de l'environnement des groupes fonctionnels.

En effet, ce « shiftage » semble lié à la présence de la forme énolique, donc de l'enchaînement suivant dans le cycle lactone :



A l'appui de cette hypothèse, nous pouvons constater que dans le dérivé **6**, qui ne présente pas ou peu de forme énolique, le pic du carbonyle lactonique se trouve bien à $1\,760\text{ cm}^{-1}$, comme dans les dérivés cyclisés. De plus, ce dérivé ne présente aucun pic de vibration $\nu(\text{C} = \text{C})$ dans la région de $1\,640\text{ cm}^{-1}$, alors que les dérivés énoles absorbent très nettement à cette fréquence.

Nous pouvons résumer les données spectrales confirmant la nature énolique de ces butanolides à chaîne ouverte dans le schéma suivant, où nous avons attribué à chaque groupement fonctionnel sa fréquence d'absorption en cm^{-1} .



Ces conclusions semblent tout-à-fait en accord avec celles de MANNING (61) qui montre que l' α -oxo β -benzoyl- γ -Butyrolactone existe, même à l'état solide, sous la forme énolique.

En ce qui concerne la chaîne latérale R , nous pouvons remarquer dans les spectres des dérivés **12** et **13**, 2 pics situés respectivement à $1\,585$ et $1\,565\text{ cm}^{-1}$ pour le dérivé **12** et à $1\,580$ et $1\,540\text{ cm}^{-1}$ pour le dérivé **13**.

Ces pics sont absents dans tous les autres spectres et correspondent à des vibrations $\nu(\text{C}=\text{C})$ de noyaux à caractère aromatique (phényle et furyle).

C. Étude de la région de $1\,500$ à 650 cm^{-1} .

C'est la partie du spectre la plus difficile à interpréter, car c'est la région des vibrations du squelette moléculaire et des déformations.

La superposition des bandes empêche souvent une bonne interprétation.

Nous pouvons cependant remarquer la présence d'un certain nombre de bandes, entre $1\,500$ et $1\,350\text{ cm}^{-1}$, qui correspondent aux vibrations de déformation $\delta(\text{CH})$ dans le plan, en particulier aux environs de $1\,460$, $1\,440$ et $1\,350\text{ cm}^{-1}$.

Dans la région s'étendant de $1\,300$ à $1\,000\text{ cm}^{-1}$, nous avons essayé de déterminer les bandes de vibration $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$.

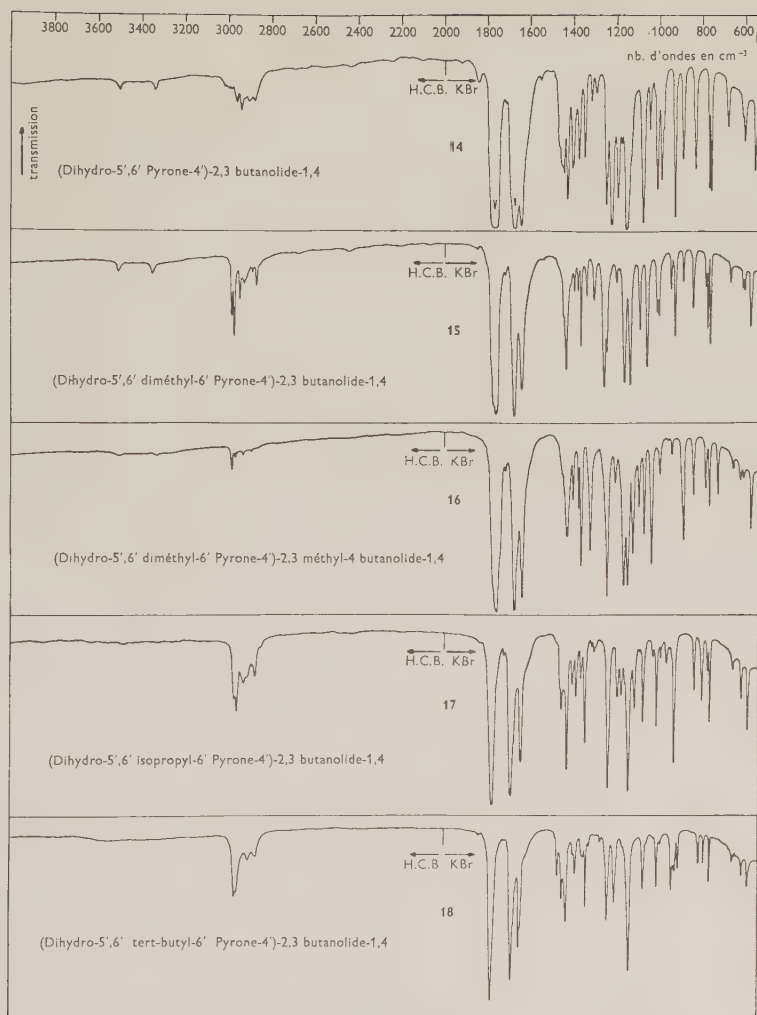
Par comparaison de nos spectres avec les spectres de la butyrolactone et de ses homologues, il semble que l'on puisse attribuer à la vibration $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ du cycle γ -lactonique le pic situé vers $1\,150\text{ cm}^{-1}$. Nous retrouvons ce pic avec une égale intensité dans la totalité des spectres.

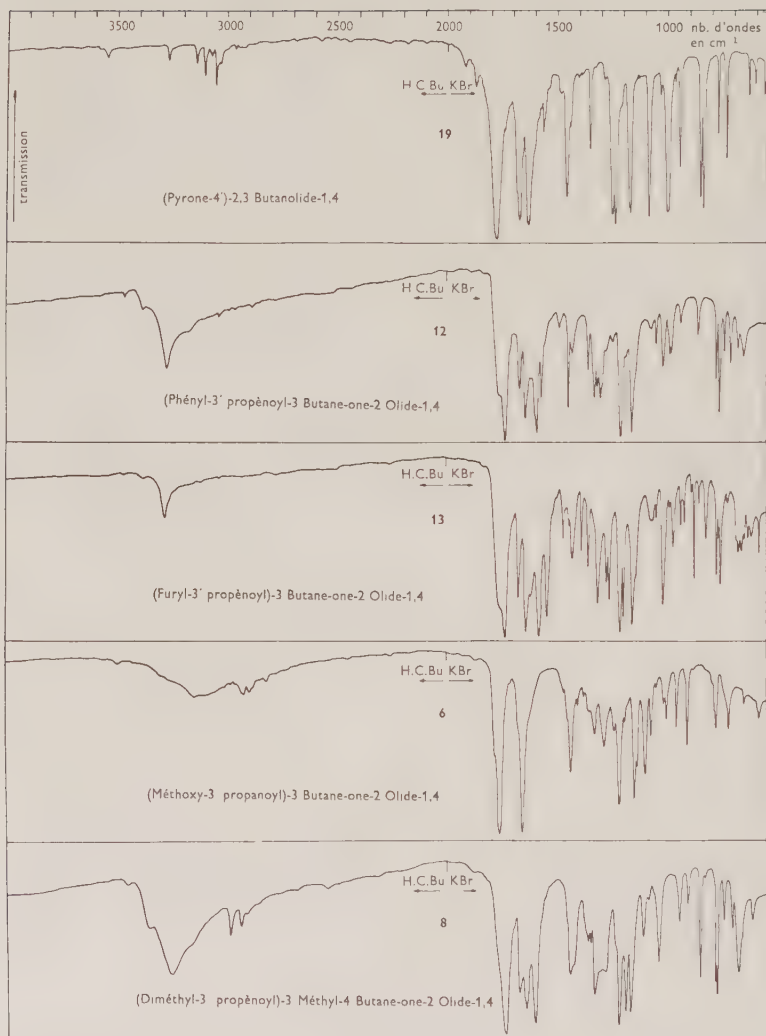
Cette vibration a lieu à une fréquence plus basse que la fréquence normale attendue, par suite de la tension existant dans le cycle pentagonal γ -lactonique.

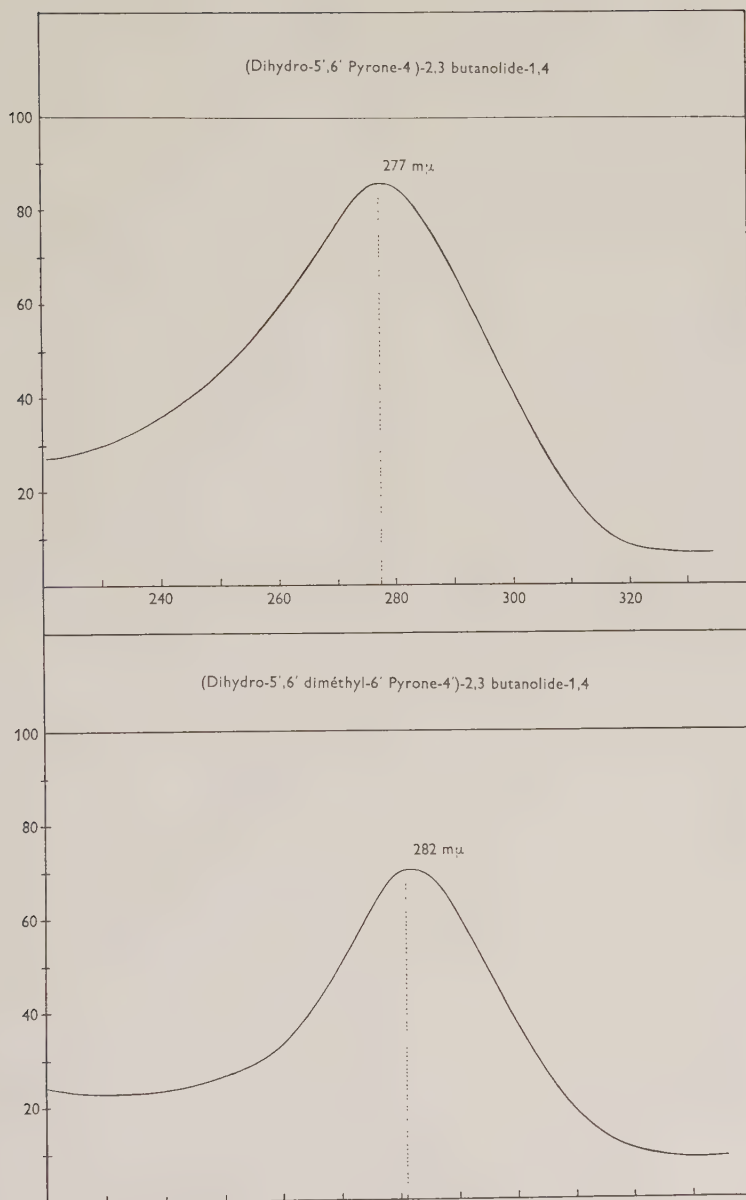
De plus, dans les dérivés cyclisés, un autre pic apparaît de manière constante aux alentours de $1\,250\text{ cm}^{-1}$ et correspond à la vibration $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ du cycle γ -pyronique. Ce pic est absent dans les dérivés non cyclisés.

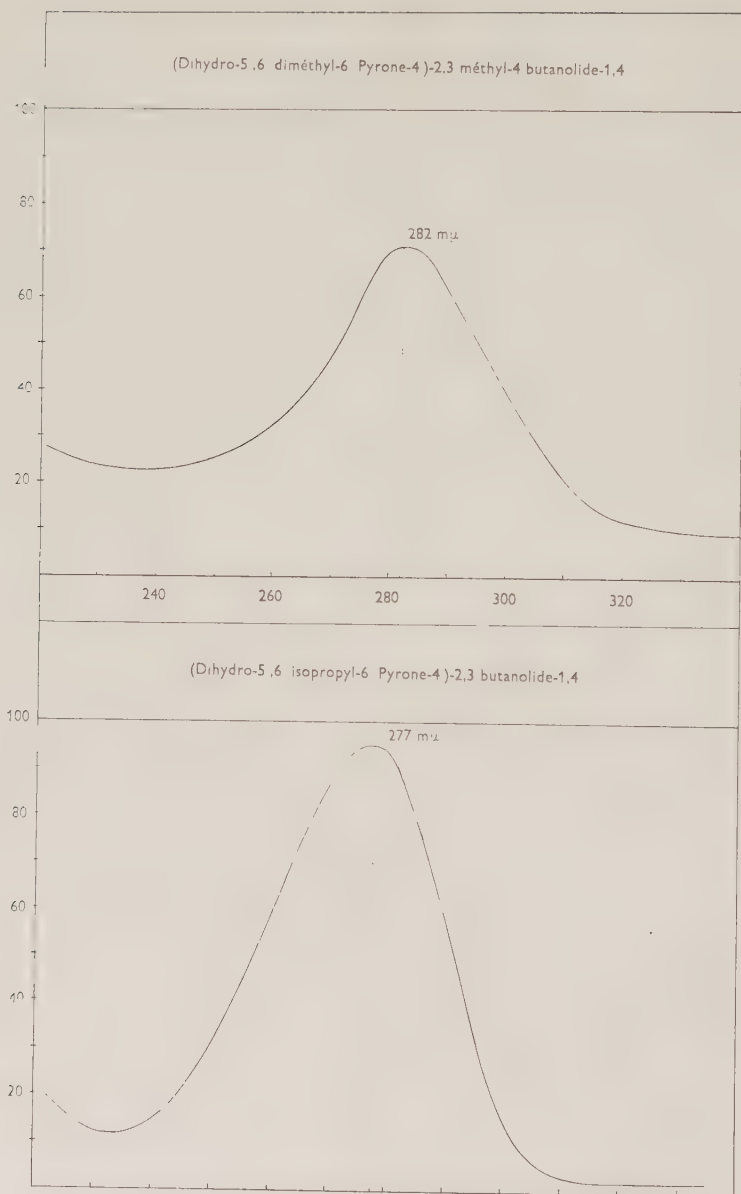
La région extrême des spectres, située au-dessous de $1\,000\text{ cm}^{-1}$ met en évidence les vibrations de déformation $\delta(\text{CH})$ hors du plan, en particulier les vibrations de déformation des hydrogènes du noyau aromatique.

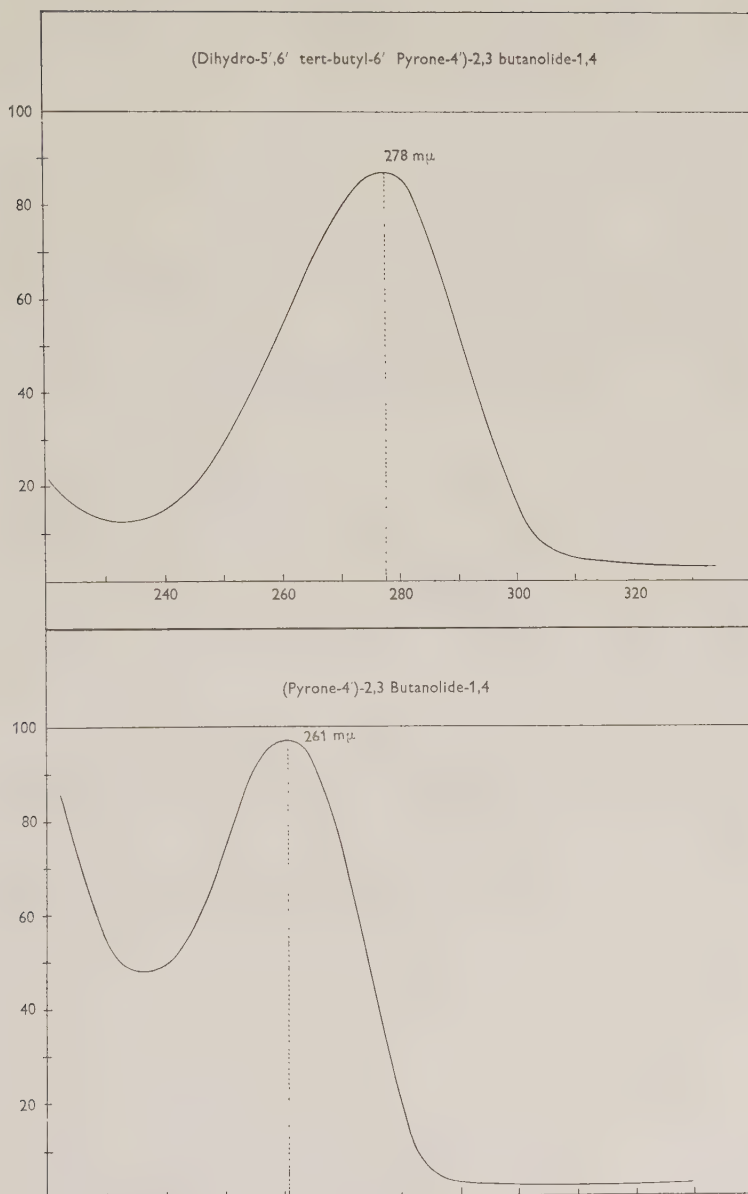
Cette région, dont l'interprétation est assez délicate, ne présente pas un intérêt primordial en ce qui concerne nos composés.











Il est cependant intéressant de noter, dans le cas du dérivé **12**, la présence de 2 pics, situés respectivement à 760 et 710 cm^{-1} , qui caractérisent un noyau aromatique monosubstitué.

Enfin, le dérivé **13** présente un pic à 875 cm^{-1} , aigu et caractéristique du noyau furanne.

II. SPECTRES ULTRAVIOLETS

Les spectres ultraviolets ont été exécutés sur un appareil enregistreur Perkin-Elmer 137 UV.

L'absorption a été déterminée entre 220 et 340 $\text{m}\mu$.

Nous avons utilisé des dilutions de l'ordre de 0,000 5 à 0,002 % de produit dans l'éthanol.

L'examen de ces spectres permet de constater que les produits étudiés présentent un maximum d'absorption à peu près identique.

Ce maximum se situe à 277 $\text{m}\mu$ pour le dérivé **14** (Isopatuline de Puetzer) et respectivement à 282, 282, 277 et 278 $\text{m}\mu$ pour les homologues **15**, **16**, **17** et **18**.

Pour le composé **19**, le pic se trouve déplacé à 261 $\text{m}\mu$ et l'absorption est plus intense.

La valeur de 277 $\text{m}\mu$ trouvée pour l'Isopatuline est en accord avec celle trouvée par GROVE (45) ($\lambda_{\text{max}} = 276 \text{ m}\mu$).

Nous voyons que les différentes substitutions par des restes alkylés opérées sur ce squelette de base n'affectent guère la position du maximum d'absorption.

Par contre, la présence d'une double liaison supplémentaire dans le cycle γ -pyrone l'abaisse considérablement.

Études biologiques.

Nous n'avons pas donné à ces études l'ampleur que nous aurions souhaitée car il nous aurait fallu disposer de quantités importantes de produits.

Nous nous sommes limité à quelques essais d'activité antibiotique; par ailleurs, nous avons, au cours d'études plus générales sur le mécanisme d'action des lactones, soumis quelques-uns de nos produits aux tests choisis pour ces études. Enfin, nous devons à l'obligeance de M. le Professeur BASTIDE la recherche de l'activité de plusieurs dérivés de la Patuline au niveau du système vasculaire.

A. Essais d'activité antibiotique.

Précisons qu'il s'agit ici de simples essais de « triage » pour nous permettre d'avoir une idée de l'action de quelques produits sur les cultures bactériennes. Nous avons choisi 3 substances à tester :

- l'Isopatuline;
- la diméthylisopatuline;
- la déhydroisopatuline;

et nous avons pris, tout naturellement, comme substance de référence la patuline naturelle.

Nous avonsensemencé en bouillon peptoné des Souches Pasteur récemment repiquées; les substances inhibitrices ont été introduites dans les tubes en même temps que l'inoculum, et aux concentrations de 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} g/l, compte tenu du fait que les poids moléculaires sont très voisins. Après incubation à 37° , trois lectures ont été faites au bout de 18, 24 et 48 h. Le tableau ci-après donne les concentrations minima inhibitrices qui empêchent toute culture pendant au moins 24 h.

On peut conclure de ces résultats que les effets antibactériens des composés synthétiques sont de 10 à 100 fois au moins inférieurs à ceux de la Patuline naturelle. Nous n'avons pu augmenter la concentration des produits testés en raison de leur faible hydrosolubilité. L'introduction d'une double liaison supplémentaire n'augmente pas sensiblement l'activité antibactérienne.

Souches	Patuline naturelle	Isopatuline	Diméthyl-Isopatuline	Déhydro-Isopatuline
Staphylocoque souche Oxford ..	10^{-4}	$> 10^{-3}$	$> 10^{-3}$	$> 10^{-3}$
Streptocoque D .	10^{-4}	$> 10^{-3}$	$> 10^{-3}$	$> 10^{-3}$
Klebsiella pneumoniae	10^{-4}	$> 10^{-3}$	$> 10^{-3}$	$> 10^{-3}$
E. Coli	10^{-5}	$> 10^{-3}$	$> 10^{-3}$	$> 10^{-3}$
B. Thyphique ...	10^{-5}	$> 10^{-3}$	$> 10^{-3}$	$> 10^{-3}$
Proteus	10^{-4}	$> 10^{-3}$	$> 10^{-3}$	$> 10^{-3}$
B. Pyocyannique .	10^{-4}	$> 10^{-3}$	$> 10^{-3}$	$> 10^{-3}$
B. Subtilis	10^{-3}	$> 10^{-3}$	$> 10^{-3}$	$> 10^{-3}$

B. Activité au niveau du système vasculaire.

Ces recherches ont été réalisées par M. le Professeur BASTIDE et ses collaborateurs sur trois séries de tests : pression artérielle chez le lapin et chez le rat, action vasoconstrictrice sur l'oreille isolée de lapin. Les produits testés ont été :

- la patuline naturelle, substance de référence;
- l'isopatuline;
- la déshydroisopatuline.

Ces recherches ont eu pour point de départ les travaux mentionnés dans la littérature à propos de la Patuline. BROOM (18) chez le chat, SCHWEITZER (82) chez le lapin constatent, après administration de Patuline, une élévation de pression artérielle suivie d'une chute de pression sanguine relativement prolongée. A l'effet presseur obtenu correspond une tachycardie; à la chute de tension qui lui fait suite, une bradycardie.

Les travaux de BROOM (18) sur la perfusion des vaisseaux de l'oreille de lapin montrent que la Patuline, étudiée par cet auteur, se comporte comme un vaso-constricteur à faible dose (80 microgrammes) et comme un vaso-dilatateur à forte dose (2 500 microgrammes). Sur le cœur isolé de grenouille, GIARMAN trouve une activité cardiotonique très faible (41) et des effets cardiotoxiques notables (40) qu'il rattache à la structure lactonique et pyronique insaturée.

1. Études sur la pression artérielle du lapin.

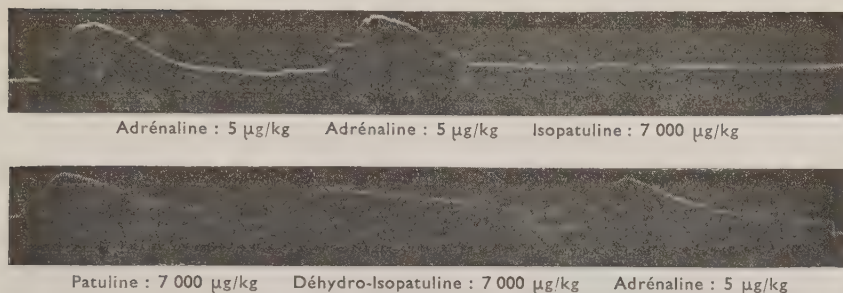
Ces expériences ont été réalisées sur trois lapins narcosés à l'uréthane à raison de 1 g/kg sous forme de solution à 50 %. Les solutions de sub-

stances à tester ont été injectées dans la veine saphène, les animaux étant placés sous respiration artificielle.

Les résultats sont figurés sur le cliché n° 1.

ISOPATULINE PATULINE
DÉHYDRO ISOPATULINE

Action sur la tension artérielle du lapin



Cliché n° 1.

L'effet des substances à étudier est encadré par les réponses observées après injection intraveineuse d'Adrénaline (5 microgrammes/kg). Une telle dose entraîne une hypertension nette, de l'ordre de 30 mm de mercure.

Une dose de Patuline ou de Déhydroisopatuline de l'ordre de 7 000 microgrammes/kg provoque une hypertension voisine de 20 mm de mercure. Dans ce cas le crochet hypertenseur se présente initialement comme celui de l'Adrénaline, mais le temps de retour à la pression artérielle initiale est plus prolongé : 4 à 5 mn. Dans les mêmes conditions expérimentales et aux mêmes doses, l'injection d'isopatuline n'a pas provoqué de modifications de la courbe tensionnelle.

En fin d'expériences, nous avons vérifié qu'une nouvelle injection de 5 microgrammes/kg d'Adrénaline, effectuée après un temps de latence de 15-20 mn pour éviter l'effet adrénoinhibiteur des substances à tester, entraînait bien une réponse hypertensive comme au début de l'expérience.

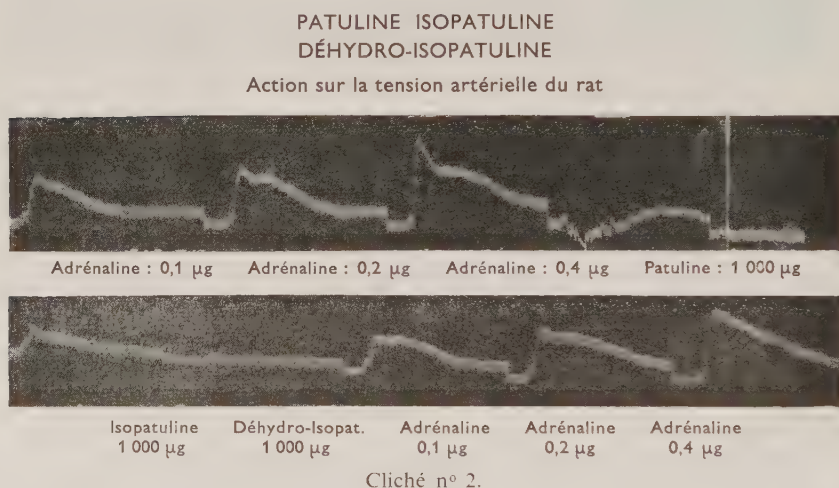
2. *Études sur la pression artérielle du rat.*

La méthode utilisée est celle de FUGAZZA (37). Six rats mâles sont anesthésiés à l'hydrate de chloral puis placés sous respiration artificielle. Les

différentes préparations sont injectées dans la veine du pénis. A titre de référence, une gamme étalon d'Adrénaline est utilisée. Afin de renforcer l'action hypertensive et de rendre l'animal plus sensible, on lui injecte avant l'expérience :

- 0,2 ml d'une solution d'Atropine à 1 ‰;
- 0,2 ml d'une solution de dibromure d'Hexaméthonium à 2 %.

Les résultats sont figurés sur le cliché n° 2.



Des doses de Patuline et d'isopatuline de 500 et 1 000 microgrammes par rat entraînent des hypertensions respectivement voisines de 15 à 30 mm de mercure. Pour obtenir ce dernier effet, il suffit d'injecter 0,1 microgramme d'Adrénaline. Quant à la déhydroisopatuline, des doses de 100 à 1 000 microgrammes sont sans influence sur l'enregistrement de la tension artérielle.

3. *Études sur les vaisseaux de l'oreille de lapin perfusés in situ.*

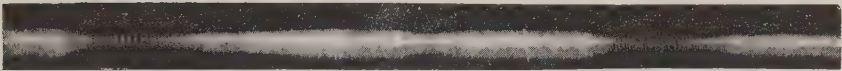
La méthode est celle décrite par SAVINI (79). L'oreille isolée du lapin est perfusée à l'aide d'un soluté physiologique salé, auquel on ajoute, à intervalles de temps réguliers, de l'Adrénaline ou les produits à tester. L'effet vaso-constricteur est mesuré par le nombre de gouttes de perfusat qui s'écoule avant et après administration des substances vasomotrices.

Ces résultats sont figurés sur le cliché n° 3.

L'injection de faibles concentrations (100 microgrammes) de Patuline, d'Isopatuline et de Déhydroisopatuline a entraîné, dans certains cas seulement, un léger effet vasoconstricteur. L'injection de fortes concentrations (2 500 à 5 000 microgrammes) n'a pas entraîné de modification de l'enregistrement du débit du perfusé. L'effet vasoconstricteur de l'Adrénaline est réduit après administration d'une forte concentration de Patuline.

Faible action vasoconstrictrice après administration de 100 μg
de tous les dérivés de la patuline étudiés

Perfusion des vaisseaux de l'oreille du lapin



Adrénaline : 0,10 μg Déhydro-isopatuline : 100 μg Adrénaline : 0,10 μg

Cliché n° 3.

De ces différentes expériences, il est possible de conclure que l'effet presseur des trois substances est d'origine centrale; cet effet demeure toujours faible, malgré les fortes doses injectées.

Aucune action vasoconstrictrice importante n'a pu être mise en évidence au niveau des vaisseaux de l'oreille du lapin. L'effet presseur observé au niveau de la tension carotidienne n'est donc pas d'origine périphérique.

C. Essais sur le mécanisme d'action.

Nos recherches qui ne portaient pas seulement sur les lactones préparées mais sur d'autres lactones, ont été menées dans trois directions :

- l'action sur la respiration cellulaire;
- l'action sur les substances sulfhydriées;
- l'action sur la vitesse d'exosmose des pigments de *beta vulgaris*.

Dans toutes nos expériences, la patuline naturelle nous a servi de substances de référence.

L'action sur la respiration cellulaire (3) a été déterminée par la méthode de WARBURG en utilisant comme substrat des émulsions de foie, de rein et de cerveau de rat et de cobaye. L'isopatuline et la diméthylisopatuline inhibent la respiration de ces différents tissus; cependant cet effet est moins rapide que celui de la patuline naturelle et

exige des concentrations plus importantes de produits. Ce résultat est aussi en accord avec la présence de groupements sulfhydrylés dans les enzymes qui régulent la respiration cellulaire.

L'effet thioloпрive a été mis en évidence par deux séries de tests (4, 2) : nous avons d'une part procédé au dosage des groupements sulfhydrylés du foie de rat par la méthode de MERVILLE (63) et CORTEEL (21) qui fait appel à l'acide iodosobenzoïque. D'autre part, nous avons déterminé l'activité enzymatique de l'uréase et nous en avons recherché les variations sous l'influence de l'isopatuline, la diméthylisopatuline et la triméthylisopatuline.

Toutes les butyrolactones essayées se combinent énergiquement aux groupements — SH des protéines et de l'uréase. Cependant, dans tous les cas, la patuline naturelle se montre encore plus réactive que nos propres lactones.

Enfin, nous avons choisi un test qui fait appel aux propriétés de la cellule végétale : la vitesse d'exosmose des pigments de la betterave rouge (1), pigments constitués par la bétanine et ses dérivés. Nous avons montré que la patuline, l'isopatuline et la diméthylisopatuline se rangent, vis-à-vis de ce test, dans le même ordre que celui de leur toxicité sur la cellule animale et de leur effet thioloпрive.

Conclusions.

Nos travaux expérimentaux ont été entrepris avec une double perspective : celle d'apporter divers perfectionnements à la préparation de composés lactoniques, celle de découvrir parmi ces composés l'une des nombreuses propriétés pharmacodynamiques que l'on sait être en relation avec la présence d'une fonction lactone dans une molécule. C'est ainsi que nous avons été amenés à étudier plus particulièrement une série de composés comportant un cycle butanolide associé à un cycle γ -pyrone.

Pour synthétiser ces substances, nous avons fait appel à quatre types de réactions :

- la réaction de β -cétolisation-crotonisation pour préparer certaines de nos matières premières cétoniques;
- la réaction de condensation de CLAISEN entre méthylcétones et oxalate d'éthyle, conduisant à des esters pyruviques substitués;
- la réaction d'hydroxyméthylation qui crée une fonction alcool primaire permettant une lactonisation par passage en milieu acide;
- la cyclisation γ -pyronique conduisant aux dérivés bicycliques.

De cette manière, nous avons pu préparer 8 composés intermédiaires possédant la structure d' α -céto-butanolides β -substitués.

Sur 6 d'entre eux, nous avons pu mener à bien la cyclisation γ -pyronique. Nous avons montré que cette cyclisation s'effectuait, selon les cas, suivant 2 modalités différentes.

Les deux autres butanolides, dont la chaîne comporte un noyau à caractère aromatique, se sont refusés à toute cyclisation.

Nous avons déterminé les spectres d'absorption IR et UV des principales substances préparées.

La spectrographie IR nous a apporté dans le domaine des structures de précieux renseignements en même temps qu'une entière confirmation de nos hypothèses, en particulier à propos de la nature érolitique des butanolides intermédiaires.

Parmi les 14 butanolides, cyclisés ou non, préparés au cours de ce travail, 8 ne figurent pas dans la littérature. Nous les avons obtenus à l'état de pureté et nous avons prouvé leur structure.

Dans un autre domaine, nous avons essayé, sans succès réel, de préparer des butanolides azotés dont l'activité pharmacodynamique pourrait se révéler intéressante.

Nous poursuivons actuellement des recherches pour accéder à ce type de composés par de nouvelles voies.

Enfin, nous n'avons pu développer autant que nous le souhaitons les études pharmacodynamiques des produits que nous avons préparés. De telles études, nécessitant le recours à des techniques très spécialisées sortaient du cadre de nos activités. M. le Professeur BASTIDE a bien voulu se charger d'expérimenter les effets vasculaires de trois de nos produits, mais les résultats ont été décevants.

Nous restons cependant persuadés que des substances comme celle que nous avons dénommée « déhydroisopatuline » devraient posséder, dans un domaine qui reste à découvrir, une activité intéressante en raison de la configuration très particulière de sa molécule.

Nous avons, par ailleurs, tenté d'étudier le mode d'action de quelques lactones : le détail de nos expériences est rapporté dans quatre communications et nous n'en donnons ici qu'un aperçu. Nos produits manifestent une action de type thioloprive, mais leur activité demeure, dans l'ensemble, faible. Nous nous garderons cependant d'une conclusion pessimiste, étant donné le cadre restreint du domaine exploré. Notre travail aura eu du moins le mérite d'avoir ouvert la voie à la synthèse de composés nouveaux d'un type tout différent, qui eux, ont une puissante activité analgésique.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) G. ANDRAUD, J. COUQUELET, M. DOREL et P. TRONCHE, *C.R. Soc. Biol.*, 1966, **160**, 325-328.
- (2) G. ANDRAUD, J. COUQUELET, P. TRONCHE et M. DOREL, *Ann. Biol. Clin.*, 1966, **24**, 469-477.
- (3) G. ANDRAUD, R. CUVELIER, P. TRONCHE et J. COUQUELET, *C.R. Soc. Biol.* 1964, **158**, 2341-2343.
- (4) G. ANDRAUD, P. TRONCHE, J. COUQUELET et M. DOREL, *C.R. Soc. Biol.*, 1965, **159**, 686.
- (5) M. F. ANSELL and M. H. PALMER, *Quarterly Reviews* (London), 1964, **18**, (2), 211.
- (6) H. BAER, *J. Biol. Chem.*, 1946, **162**, 65.
- (7) L. J. BELLAMY, *The infrared spectra of complex molecules*, London, Methuen and Cie Ltd, 1964.
- (8) P. BENDA, G. DESHAIES, R. PERLES et S. DESHAIES-PELLIER, *Ann. Med. Fr.*, 1960, **2**, 770-775.
- (9) P. BENDA et R. PERLES, *C.R. Acad. Sci.*, 1960, **251**, 1312-1313.
- (10) L. M. BERKOWITZ, cité par F. FIESER and M. FIESER, *Advanced organic chemistry*, New-York Reinhold Publishing Corporation 1961, p. 575.
- (11) BERTI, *Tetrahedron*, 1958, **4**, 393.
- (12) BERTI, BOTTARI et MACCHIA, *Gazetta*, 1960, **90**, 1763.
- (13) BLAISE et LUTTRINGER, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1905, **33**, 821-1095.
- (14) B. BLOURI et C. CERCEAU, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1961, **1**, 791.
- (15) A. V. BOGATSKIS et N. A. GORJHCHK (Univ. Mechnikov, Odessa), *Zh. Obshch. Khim. S.S.S.R.*, 1962, **32**, N. 6, 2062.
- (16) BRESLOW, WALKER, YOST, SCHIVERS and HAUSER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1946, **68**, 101.
- (17) Brevet Français N° 1 395 209, mars 1965, *Procédé de stabilisation de lactones*, Société Union Carbide Corporation.
- (18) W. A. BROOM, F. BULBRING, C. J. CHAPMAN et J. W. F. HAMPTON, *Brit. J. Exp. Path.*, 1944, **25**, 195-207.
- (19) M^{me} C. BROQUET et R. QUELET, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1962, **10**, 1882-1886.
- (20) C. J. CAVALLITO et T. H. HASKELL, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 1991.
- (21) M. L. CORTEEL, *Thèse Pharmacie État*, Lille, 1960.
- (22) G. J. COSMIDES, T. S. MIYA et C. J. CARR, *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1956, **118**, 286-295.
- (23) F. W. DAWSON, R. F. JANSSEN et R. K. HOFFMAN, *Appl. Microb.*, 1960, **8**, 39-41.
- (24) F. DECKER et F. LYNEN, 3^e Congrès intern. Biochimie, 1955, Résumés p. 36. Liège, Vaillant Édité.
- (25) F. DICKENS, *Brit. Med. Bull.*, 1964, **20**, 96-101.
- (26) F. DICKENS et H. E. H. JONES, *Brit. J. Cancer*, 1961, **5**, 85-100.
- (27) F. DICKENS et H. E. H. JONES, *Brit. J. Cancer*, 1961, **15**, 85-100.
- (28) F. DICKENS et H. E. H. JONES, *Brit. J. Cancer*, 1964, **17**, 691-698.
- (29) F. DICKENS, H. E. H. JONES et D. H. WILLIAMSON, *A.R. Brit. Emp. Cancer Campgn*, 1956, **34**, 100.
- (30) W. DOEPP et H. W. BERSCH, *Die Pharm.*, 1950, **5**, 603.
- (31) J. E. DUBOIS, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1949, p. 66; — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1950, **1**, 61; — *Ann. de Chimie*, 1951, p. 5-21. — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1953, C 17; — *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1954, p. 1148 et p. 1153.

- (32) S. DUCHER, *Thèse Doctorat Sci. phys.*, Clermont 1958.
- (33) E. N. ECCOT et R. P. LINSTEAD, *J. Chem. Soc.*, 1930, p. 917.
- (34) M. FEDERCHUK, *Dissert. Abst.*, 1962, **22**, 3418.
- (35) F. FIESER and M. FIESER, *Advanced Organic Chemistry*, New-York Reinhold Publishing Corporation. Chapman and Hall Ltd, London, 1961, p. 594.
- (36) W. N. FISHBEIN et S. P. BESSMAN, *J. Biol. Chem.*, 1966, **241**, 4835-4841 et 4842-4847.
- (37) J. FUGAZZA, *J. Physiol. (France)*, 1963, **55**, sup. 8, p. 18.
- (38) GATZI et REICHSTEIN, *Helv. Chim. Acta*, 1937, **20**, 1298.
- (39) W. B. GEIGER et J. E. CONN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 112.
- (40) J. N. GIARMAN, *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1948, **94**, 232-243.
- (41) J. N. GIARMAN, *J. Pharm. Exp. Therap.*, 1949, **96**, 119-134.
- (42) GLATTFELD et KIBBEN, *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, **61**, 1720.
- (43) GRESHAM et JENSEN, SHAVER, *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 72.
- (44) V. GRIGNARD, *Précis de chimie organique*, 4^e Ed., Masson et Cie Ed. Paris, 1958, p. 494.
- (45) J. F. GROVE, *J. Chem. Soc.*, Avr. 1951, pp. 883-885.
- (46) P. R. HAESELER, issu de « *Organic syntheses* » Col. Vol. 1, 2^e Ed., J. Wiley and Sons, New-York, 1958, p. 196.
- (47) L. J. HAYNES, *Quart. Rev. Chem. Soc. (Lond)*, 1948, **2**, 46.
- (48) HEILBRON, *Dictionary of organic compounds*, 4^e Ed., London, Eyre and Spottiswoode Publishers Ltd., 1965, **3**, 1543 et 1545.
- (49) HEILBRON, *Dictionary of organic compounds*, 4^e Ed., London, Eyre and Spottiswoode Publ. Ltd., 1965, **5**, 2763.
- (50) R. HEILMANN, G. DE GAUDEMARIS et P. ARNAUD, *C.R. Acad. Sc. Paris*, 1956, **242**, 2008-2010.
- (51) H. HENECKA, *Chemie der Beta-Dicarbonylverbindungen*, Springer Verlag, Berlin, 1950, p. 54.
- (52) ITO et coll., cités par LEBEAU et M. M. JANOT, *Traité de Pharmacie Chimique*, Masson Ed. Paris, 1955-56, p. 944.
- (53) R. JACQUIER, M. MOUSSERON et S. BOYER, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1956, **2**, 1653-1666.
- (54) M. JULIA, *Mécanismes électroniques en chimie organique*, Gauthier-Villars, 1961, p. 75.
- (55) R. B. KELLY, E. G. DANIELS et L. B. SPAULDING, *J. Med. Chem.*, 1965, **8**, 547-548.
- (56) H. KRAUCH et W. KUNZ, *Organic name reactions*, p. 281. John Wiley and Sons, New-York, 1964.
- (57) H. KRAUCH et W. KUNZ, *Organic name reactions*, p. 455. John Wiley and Sons, New-York, 1964.
- (58) F. LALAU-KERALY, P. NIVIERE, J. COUQUELET et P. TRONCHE, *C.R. Acad. Sc. Paris*, 1965, **261**, 3082-3085.
- (59) J. LECOMTE, *Spectroscopie dans l'infrarouge*, Handbuch der Physik Ed. S. Flügge, Vol. XXVI, Licht und Materie II, Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958.
- (60) A. MAGGIOLO, S. J. NIEGOWSKI et A. L. TUMOLO, *Amer. Chem. Soc., Meetg Abst. papers*, 1960, n° 38, 10 P-11 P.
- (61) M. S. MANNING, *Dissert. Abstr. U.S.A.*, 1961, **21**, n° 9, 2483-2484.
- (62) R. I. MATELES et J. C. ADYE, *Applied Microbiology*, 1965, **13**, 208-211.
- (63) R. MERVILLE, J. DEQUIDT et M. L. CORTEEL, *Ann. pharm. Franc.*, 1960, **18**, 625.
- (64) E. J. MISTRICK, *Gzech*, 106, 533, 1963 (15 févr.).

- (65) K. NAKANISHI, *Infrared absorption Spectroscopy*, Practical, Holden, Day, Inc., San Francisco and Nankodo Company Limited. Tokyo, 1964.
- (66) G. I. NIHISHIN et G. V. SOMOV, VAN SHUN'-FU et PETROV, *Otdel Khim, Nank.*, 1962, **1**, 146-151.
- (67) S. OKA, *Bull. Soc. Chem. Jap.*, 1961, **34**, n° 1, 12-14.
- (68) *Organic syntheses*, col. Vol. **1**, 2^e Ed., 8^e print. John Wiley and Sons. New-York, 1958, p. 77.
- (69) *Organic syntheses*, col. Vol. **1**, 2^e Ed., 8^e print., John Wiley and Sons, New-York, 1958, p. 283.
- (70) *Organic syntheses*, col. Vol. **3**, John Wiley and Sons, Inc. New-York, 1955, p. 105 et p. 125.
- (71) *Organic syntheses*, Col. Vol. **3**, John Wiley and Sons, Inc. New-York, 1955, p. 813.
- (72) S. OSEKI, M. KOTAVE et K. HAYASI, cités par P. LEBEAU et M. M. JANOT, *Traité de Pharmacie Chimique*, Masson Ed. Paris, 1955-56, p. 1155.
- (73) M. PESEZ, P. POIRIER et J. BARTOS, *Pratique d'analyse organique colorimétrique*, Masson et Cie Ed. 1966, p. 166.
- (74) P. E. PILET, *Les phytohormones de croissance*, Masson Ed. Paris, 1961, pp. 360, 366, 376, 396.
- (75) B. PUETZER, C. H. NIELD et R. H. BARRY, *J. Am. Chem. Soc.*, 1945, **67**, 832-837.
- (76) Y. S. RAO, *Chem. Rev.*, 1964, **64**, 360.
- (77) G. RUDALI, *Concours Médical* 1965, **87**, 4845-4850.
- (78) H. RUIDERKNECHT, J. L. WARD, F. BERGEL et A. L. MORRISON, *Biochem. J.*, 1947, **41**, 463.
- (79) SAVINI, *Brit. J. Pharmacol.*, 1956, **11**, 313.
- (80) D. SAVOSTIANOFF, *C.R. Acad. Sc. Paris*, 1966, **263**, Série C, 605-607.
- (81) J. SCHMIDT, M. SUQUET, J. SALLE, P. COMOY, G. CALLET et J. LE MEUR, *Chimie Thérapeutique*, 1966, n° 5-6, p. 305-308.
- (82) A. SCHWEITZER, *Exp. Med. Surg.*, 1946, **4**, 289-305.
- (83) SIMONSEN et ROSS, *The Terpenes*, Vol. **5**, Cambridge Univ. Press. 1957.
- (84) T. O. SOINE, *J. Pharm. Sci.*, 1964, **53**, 231-264.
- (85) T. STARON, *Rev. Path. gén. et phys. Clin.*, 1958, **58**, 605-613.
- (86) V. I. STENBERG et R. J. PERKINS, *N. Dakota Acad. Sci.*, 1962, **16**, 10-11.
- (87) D. L. SZUCS, *Prom. Arb. Dokt. tech. Wissensch.*, Zurich, s.d. Munchen, Mikrokopic, Verlag, 1963, In 8°, 86 p.
- (88) W. TAUB, M. LINOSVKI et S. VROMEN, *Proced. of the Israël Chem. Soc.*, 1962, p. 16.
- (89) B. TCHOUBAR, *Les Mécanismes réactionnels en Chimie organique*, Dunod Ed. Paris, 1960, p. 40-41.
- (90) P. THIBAUT, *Presse Médicale*, 1966, **74**, 755.
- (91) U. S. Patent 1965, 31 Aug. n° 3.203.857.
- (92) VAN DUREN et B. L. GOLDSMIDT, *J. Med. Chem.*, 1966, **9**, 77-79.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	3
--------------------	---

RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES

I. Les activités pharmacodynamiques des composés renfermant le cycle γ -lactonique	7
II. Voies d'accès aux olides 1-4	14
III. Propriétés chimiques des γ -lactones	21

RECHERCHES PERSONNELLES

I. Partie théorique:

A) Nos matières premières	29
B) Nos réactions:	
1) Réactions de β -cétolisation-crotonisation	30
2) Condensation de Claisen.....	32
3) Hydroxyméthylation et formation des Butanolides	34
4) Cyclisation γ -pyronique	36

II. Partie expérimentale

Études Chimiques.

A) Synthèses réalisées:	
1) Préparation des matières premières cétoniques	41
2) Synthèse des butanolides 1,4	46
3) Synthèse des γ -pyrones-butanolides 1,4	54
B) Recherches concernant la préparation de butanolides azotés	59
C) Produits préparés	63

Étude des Structures.

I. Spectres infrarouges	68
II. Spectres ultraviolets	78

Études biologiques.

A) Essais d'activité antibiotique	79
B) Activité au niveau du système vasculaire	80
C) Essais sur le mécanisme d'action	83

CONCLUSIONS	85
-------------------	----

BIBLIOGRAPHIE	87
---------------------	----

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Les principes amers à fonction lactone.

VU :

Clermont-Ferrand, le 25 janvier 1967

Le Président du jury :

P. TRONCHE

VU :

Clermont-Ferrand, le 25 janvier 1967

*Le Doyen de la Faculté mixte
de Médecine et de Pharmacie*

G. MEYNIEL

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

N°

Clermont-Ferrand, le 25 janvier 1967.

Le Recteur de l'Académie

Président du Conseil de l'Université :

E. LAPALUS

IMPRIMERIE DURAND, 28-LUISANT, FRANCE
